

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Prof. Dr. med. M. Reincke

**Messverfahren für Fitness und körperliche Aktivität
von Frauen im ersten Jahr nach Entbindung**
-
Bedeutung für die Prävention nach Schwangerschaftsdiabetes

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-
Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Carolyn Schendell-Isaakson

aus
München
2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	PD Dr. med. A. Lechner
Mitberichterstatter:	PD Dr. med. Katharina Jundt
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	12.11.2020

Inhaltsverzeichnis

1. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	5
2. ZUSAMMENFASSUNG	6
3. EINLEITUNG	8
3.1. ALLGEMEINE INFORMATIONEN ÜBER T2D UND GDM	8
3.1.1. ZUSAMMENHANG ZWISCHEN T2D UND GDM	8
3.1.2. DEFINITION UND EPIDEMIOLOGIE	9
3.1.3. KLINIK.....	10
3.2. PATHOPHYSIOLOGIE VON T2D UND GDM.....	11
3.2.1. LEBENSSTIL	11
3.2.2. PERIPHERE INSULINRESISTENZ.....	12
3.2.3. VERMINDERTE β -ZELLFUNKTION-/ZELLMASSE IM PANKREAS	14
3.2.4. GENETIK	14
3.3. BEDEUTUNG VON BEWEGUNG.....	14
3.3.1. PRÄVENTION DURCH BEWEGUNG	14
3.3.2. AUSWIRKUNG VON SPORTLICHER AKTIVITÄT AUF DEN GLUKOSE-/MUSKELSTOFFWECHSEL.....	15
3.3.3. MESSVERFAHREN DER KÖRPERLICHEN FITNESS	16
3.4. FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG.....	18
4. PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN	19
4.1. STUDIENDESIGN	19
4.1.1. STUDIENINHALT	19
4.1.2. STUDIENPOPULATION	19
4.2. STUDIENABLAUF.....	21
4.2.1. ANAMNESE	21
4.2.2. KÖRPERLICHE UNTERSUCHUNG	22
4.2.3. ORALER GLUKOSETOLERANZTEST (oGTT)	23
4.2.4. SPIROERGOMETRIE.....	25
4.2.5. BLUTANALYSEN	30
4.2.6. AKZELEROMETER	32
4.3. DATENMANAGEMENT	33
4.3.1. DATENERFASSUNG	33
4.3.2. DATENAUSWERTUNG	34
5. ERGEBNISSE	35
5.1. STUDIENKOHORTE	35
5.2. DIE SPIROERGOMETRIE ZUR MESSUNG DER PHYSISCHEN FITNESS	36
5.2.1. PRAKTISCHE DURCHFÜHRUNG DER SPIROERGOMETRISCHEN UNTERSUCHUNGEN	36
5.2.2. AUSBELASTUNGSKRITERIEN IN DER SPIROERGOMETRIE	36
5.3. DER AKZELEROMETER ZUR MESSUNG DER KÖRPERLICHEN AKTIVITÄT IM ALLTAG	42
5.4 KORRELATION VON FITNESS-PARAMETERN MIT PARAMETERN DES GLUKOSESTOFFWECHSELS	44
5.4.1 UNIVARIATE KORRELATIONEN.....	44
5.4.2 MULTIVARIATE ANALYSEN	45
6. DISKUSSION	48
6.1. HAUPTERGEBNISSE.....	48

6.2. METHODISCHE AUSWERTUNG DER MESSVERFAHREN VON KÖRPERLICHER LEISTUNGSFÄHIGKEIT.	48
6.2.1. SPIROERGOMETRIE.....	49
6.2.2. AKZELEROMETRIE	51
6.3. ZUSAMMENHANG VON KÖRPERLICHER LEISTUNGSFÄHIGKEIT, AKTIVITÄT UND GLUKOSESTOFFWECHSEL	53
6.4. STÄRKEN UND SCHWÄCHEN DER ARBEIT	54
6.5. AUSBLICK UND INTERVENTIONSMÖGLICHKEITEN.....	54
7. ANHANG	57
7.1. LITERATURVERZEICHNIS.....	57
7.2. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	60
7.3. TABELLENVERZEICHNIS	61
7.4. PRODUKTTABELLEN	62
7.5.DANKSAGUNG	67
7.6. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	68
7.7. LEBENSLAUF	69

1. Abkürzungsverzeichnis

BIA-Waage	Bioimpedanzmessungs-Waage
BMI	Body-Mass-Index
DI	Disposition-Index
GDM	Gestationsdiabetes
HF	Herzfrequenz
HOMA-Index	Homeostasis-Model-Assessment-Index
IAS	Individuelle anaerobe Schwelle
IGI	Insulinogenic-Index
ISI	Insulin-Sensitivitäts-Index, Matsuda-Index
Lactatmax	Maximales Laktat, maximale Laktatkonzentration
LT	Lactate threshold, individuelle aerobe Schwelle
M	Missings
nSS	Normoglykämie Schwangerschaft
oGTT	Oraler Glukosetoleranztest
PAL-Wert	Physical Activity Level / Körperliches Aktivitätsniveau
PPS-Diab	Prädiktion, Prävention und Subklassifikation von Typ 2 Diabetes
RER	Respiratory exchange Ratio
RQ	Respiratorischer Quotient
T1D	Typ-1-Diabetes mellitus
T2D	Typ-2-Diabetes mellitus
V1	Visite 1
V2	Visite 2
V3	Visite 3
VAT1	Ventilatory threshold 1
VAT2	Ventilatory threshold 2
WHR	Waist-to-hip-ratio

2. Zusammenfassung

Hintergrund

Die Anzahl der Menschen mit Typ-2-Diabetes (T2D) steigt weltweit stetig an. T2D ist nicht nur eines der größten globalen Gesundheitsprobleme, sondern auch eine enorme wirtschaftliche Belastung. In Deutschland leiden ca. 6 Millionen Menschen an T2D.

Eine besondere Risikogruppe für die spätere Entwicklung eines T2D sind Frauen mit Gestationsdiabetes (GDM). Obwohl dieser Zusammenhang bekannt ist, gibt es kaum etablierte Präventionsmaßnahmen für Frauen nach GDM.

Einer der wichtigsten Aspekte bei der Entstehung eines T2D allgemein, und gleichzeitiger Ansatzpunkt für die Prävention, ist der Bewegungsmangel. Es konnte nachgewiesen werden, dass körperliche Aktivität die Insulinempfindlichkeit steigert und das Diabetesrisiko senkt. Dies geschieht sowohl direkt, durch den Energieverbrauch während der Aktivität, als auch indirekt, über einen besseren Fitnesszustand. Beide Parameter, körperliche Aktivität und Fitness, sind deshalb wesentlich, um das T2D-Risiko und Interventionsmöglichkeiten zu beurteilen.

Dies gilt auch für die Risikogruppe von Frauen nach Gestationsdiabetes. Hier sind die gängigen Messverfahren für diese Parameter allerdings bisher nicht gut etabliert.

Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit wird untersucht, ob die Spiroergometrie ein sinnvolles Verfahren zur Beurteilung der körperlichen Fitness bei Frauen im ersten Jahr nach Entbindung ist und welche Ausbelastungskriterien hier angewandt werden sollten. Außerdem wird untersucht, ob die Akzelerometermessung mit dem eingesetzten System sinnvoll ist, um die körperliche Aktivität der Studienteilnehmerinnen im Alltag zu messen. Abschließend wird der Zusammenhang zwischen den Ergebnissen aus Spiroergometrie bzw. Akzelerometer und dem Glukosestoffwechsel der Studienteilnehmerinnen ausgewertet.

Methodik

Querschnittsuntersuchung an 127 Teilnehmerinnen der PPS-Diab Studie (Prädiktion, Prävention und Subklassifikation von Typ 2 Diabetes); Teilnehmerinnen im Durchschnitt 9 Monate nach Entbindung, 65 Prozent nach einer Schwangerschaft mit GDM, 35 Prozent nach einer normoglykämischen Schwangerschaft; Spiroergometrie mit Stufenprotokoll, Borg-Skala, Respiratory Exchange Rate (RER), max. Laktat und max.

Herzfrequenz als mögliche Ausbelastungskriterien; Akzelerometermessung mit dem System Aipermon; Anthropometrie; medizinische Vorgeschichte; 5-Punkt oraler Glukosetoleranztest mit Insulinbestimmung; Routinechemie

Ergebnisse

Die Spiroergometrie konnte zur Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit im untersuchten Kollektiv, trotz großer individueller Unterschiede im Trainingszustand, in fast allen Fällen problemlos durchgeführt werden. Als Ausbelastungskriterien eigneten sich besonders ein Borg-Wert ≥ 17 und ein RER ≥ 1 . Maximales Laktat und maximale Herzfrequenz ergaben weniger konsistente Ergebnisse. Die spiroergometrisch ermittelte körperliche Leistungsfähigkeit (VO_{2peak}) zeigte in explorativen Analysen auch einen deutlichen und BMI-unabhängigen Zusammenhang mit der Insulinempfindlichkeit der Studienteilnehmerinnen ($\beta=0,24$; $p=0.008$). Dieser Befund bestätigt die Validität und physiologische Relevanz der Messergebnisse.

Im Gegensatz dazu ergab die Akzelerometermessung mit dem eingesetzten Gerät wenig valide Ergebnisse. Die körperliche Aktivität der Studienteilnehmerinnen wurde unrealistisch hoch eingeschätzt, obwohl zahlreiche Maßnahmen ergriffen wurden, um sinnvolle Aktivitätsprofile zu erhalten. Die Messwerte des Akzelerometers zeigten in explorativen Analysen auch keinen BMI-unabhängigen Zusammenhang mit der Insulinempfindlichkeit der Studienteilnehmerinnen, obwohl dieser pathophysiologisch zu erwarten gewesen wäre.

Schlussfolgerungen

Auch bei Frauen kurz nach einer Schwangerschaft ist die Spiroergometrie, bei entsprechender Durchführung und mit den richtigen Ausbelastungskriterien, geeignet, um die körperliche Leistungsfähigkeit einzuschätzen. So erhobenen Befunde können zu Bewegungsprogrammen als Prävention von T2D bei Frauen nach GDM beitragen.

3. Einleitung

3.1. Allgemeine Informationen über T2D und GDM

3.1.1. Zusammenhang zwischen T2D und GDM

Beide Erkrankungen sind gekennzeichnet durch erhöhte Blutglukosewerte aufgrund einer Störung im Glukosestoffwechsel. Sowohl die Pathophysiologie als auch die Risikofaktoren, die beiden Erkrankungen zugrunde liegen, sind sich sehr ähnlich. Es handelt sich um ein Zusammenspiel aus herabgesetzter Insulinsensitivität und Insulinsekretionsstörung. Die unterschiedlichen Phänotypen sowohl bei GDM-Patientinnen als auch bei Patienten mit T2D scheinen durch erbliche Grundlagen und verschiedene Umwelt- und Risikofaktoren wie z.B. Übergewicht, Bewegungsmangel, ungesunde Ernährung und Rauchen bedingt zu sein [1, 2]. Durch die Ähnlichkeiten zum T2D wird der GDM als „Prä-Typ-2-Diabetes“ angesehen. Während einer Schwangerschaft scheint der Körper einem gewissen „Stress-Test“ ausgesetzt zu sein. Der Glukosestoffwechsel passt sich den Bedürfnissen des Feten an und es kommt zu einer physiologischen Insulinresistenz [3]. Die Ursachen hierfür sind noch nicht geklärt. Doch bei manchen Frauen gerät der Glukosestoffwechsel so aus dem Gleichgewicht, dass sich ein GDM manifestiert. Der Körper scheint den Stress der Stoffwechselveränderungen nicht kompensieren zu können. Nach Beendigung der Schwangerschaft normalisiert sich in den meisten Fällen der Glukosestoffwechsel wieder. Die Frauen nach GDM haben jedoch ein deutlich erhöhtes T2D-Risiko. Abhängig von verschiedenen Risikofaktoren entwickeln nach derzeitiger Studienlage zwischen 9-60 % der Frauen in den ersten 5 Jahren und 30-70% innerhalb von 10 Jahren einen T2D. Nach bereits 13 Wochen (im Mittel) wiesen 16% der Frauen eine Glukosetoleranzstörung und 5,5% einen manifesten Diabetes mellitus auf [1, 4]. In einer Langzeituntersuchung über 25 Jahren von O’Sullivan et al. konnte eine Zunahme der Diabetesinzidenz von 73% versus 11% im Vergleich zu der Kontrollgruppe ohne GDM verzeichnet werden [5]. Daher ist es wichtig, Frauen die einen GDM hatten und somit ein nachweislich erhöhtes T2D-Risiko haben, geeignete Präventionsmaßnahmen anzubieten.

3.1.2. Definition und Epidemiologie

Diabetes mellitus Typ 2

T2D ist definiert als eine Stoffwechselstörung mit chronischen Hyperglykämien. Die Diagnosestellung erfolgt anhand folgender Werte (mindestens ein Wert) [2]:

- Plasmaglukose nüchtern ≥ 126 mg/dl
- Plasmaglukose nicht nüchtern (Zufallswert) ≥ 200 mg/dl
- 2h-Plasmaglukosewert im oGTT ≥ 200 mg/dl
- HbA1c $\geq 6,5$ %

In Deutschland leiden ca. 6 Millionen Menschen an T2D [6], weltweit waren es 2011 ca. 380 Millionen Menschen. Man geht davon aus, dass bis 2030 die Zahl auf ca. 553 Millionen steigen wird [7]. Das entspricht einer durchschnittlichen Prävalenz in den letzten Jahren von ca. 5%, wobei viele Erkrankungsfälle unerkannt bleiben. Am höchsten ist der Prozentsatz zwischen 60 und 80 Jahren. Frauen und Männer sind annähernd gleich häufig betroffen und jedes Jahr sterben ca. 4,6 Millionen Menschen an Diabetes mellitus bzw. an den Folgen der Stoffwechselerkrankung [8]. Neben dem großen gesundheitlichen Problemen mit eingeschränkter Lebensqualität und Lebenserwartung ist T2D auch wirtschaftlich durch hohe Medikamentenausgaben (z.B. Insulin) und kostenintensive Behandlung von Folgeerkrankungen (z.B. diabetisches Fußsyndrom) eine große Belastung. In den USA werden täglich ca. 612 Millionen Dollar für die Stoffwechselerkrankung und dessen Folgen ausgegeben [8]. Präventionsmaßnahmen wären daher nicht nur von großem medizinischen sondern auch von wirtschaftlichem Interesse.

Gestationsdiabetes

GDM ist eine Glukosetoleranzstörung, die definitionsgemäß erstmalig in der Schwangerschaft diagnostiziert wird [9]. Die Veränderungen im Zuckerstoffwechsel bemerken die Frauen normalerweise nicht. Die Glukosetoleranzstörung fällt meistens erst im Diabetes-Screening auf. Empfohlen ist ein Zuckerbelastungstest (standardisierter 75gr-oGTT) zwischen der 25. und 28. Schwangerschaftswoche, bei Risikofaktoren (z.B. Adipositas, PCO-Syndrom, fetale Makrosomie) auch früher. Im Rahmen eines GDM-Screenings ist ein 50gr-oGTT ausreichend. Bei auffälligen Werten (1h-Wert ≥ 135 mg/dl) muss dieser jedoch mit einem 75gr-oGTT überprüft werden. Es werden folgende Blutzuckerwerte zur Diagnosesicherung (im 75gr-oGTT)

herangezogen[9]:

- nüchtern ≥ 92 mg/dl
- 1h-Wert ≥ 180 mg/dl
- 2h-Wert ≥ 153 mg/dl

Typischerweise normalisiert sich der Zuckerstoffwechsel der Frauen nach der Geburt wieder. Davon abzugrenzen sind andere Diabetesformen wie der Typ-1 oder Typ-2-Diabetes, die schon präexistent waren oder erstmals in der Schwangerschaft diagnostiziert wurden. Diese fallen nicht unter die Diagnoseklassen des GDM. [9, 10]

Die Prävalenz des GDM hat in den letzten Jahren zugenommen und die genauen Zahlen schwanken je nach Literaturangabe. Gründe hierfür sind verschiedene Einflussfaktoren wie das diagnostische Testverfahren, unterschiedliche Untersuchungszeitpunkte, verschiedene Risikofaktoren wie z.B. die genetische Belastung mit T2D und regionale Unterschiede. In dem systematischen Review von Hunt et al. wurden Prävalenzraten in Nordeuropa zwischen 0.6% und 3.6%, in Italien zwischen 6.3% und 22.3% und in Nordamerika zwischen 2.5% und 12.8% beschrieben [11].

3.1.3. Klinik

Diabetes mellitus Typ 2

In den meisten Fällen wird die Erkrankung erst spät bemerkt und ist ab Diagnosestellung oft progredient. Folgeerkrankungen eines T2D sind eine diabetische Polyneuropathie, Nephropathie und Retinopathie. Auch ein erhöhtes Kardiovaskuläres Risiko geht einher.[2]

Gestationsdiabetes

Durch einen GDM entstehen sowohl akute als auch langfristige Risiken für Mutter und Kind. Während der Schwangerschaft kommt es durch die Stoffwechselstörung zu einer erhöhten Infektionsanfälligkeit der Mutter. Durch vaginale Infektionen steigt das Risiko von einem Amnioninfektionssyndrom und der Frühgeburtsrate. Auch leiden Frauen mit GDM häufiger an Präeklampsie. Die Feten wachsen über der Gewichtskurve aufgrund der insulinvermittelten Gewichtszunahme bei Hyperglykämie. Dies führt zu makrosomen Kindern die aufgrund des erhöhten Risikos eines Missverhältnisses bei Geburt oft per Sectio entbunden werden [9]. Neben den akuten Folgen für Mutter und Kind ist vor allem das erhöhte Risiko der GDM-Patientinnen im Laufe ihres Lebens an

T2D zu erkranken als Langzeitfolge zu nennen [1, 4].

3.2. Pathophysiologie von T2D und GDM

Die Pathophysiologie des T2D und des GDM ist komplex und die genauen Mechanismen und Ursachen sind noch nicht vollends geklärt. Der normale Glukosestoffwechsel ist gekennzeichnet durch eine feine Balance zwischen Insulinsensitivität, Insulinsekretion und Interaktion der verschiedenen Gewebe wie Muskel, Leber, Fettzellen, Pankreas und Magendarmtrakt (siehe Abbildung 1). Durch verschiedene Einflüsse wie zum Beispiel ungesunde Ernährung, geringe körperliche Aktivität und genetische Prädisposition kann dieses System aus der Balance gebracht werden. Wahrscheinlich entstehen die Stoffwechselstörungen aus einem Zusammenspiel vieler Aspekte, die letztendliche zu einer peripheren Insulinresistenz und einer verminderten β -Zellfunktion im Pankreas führen [12, 13].

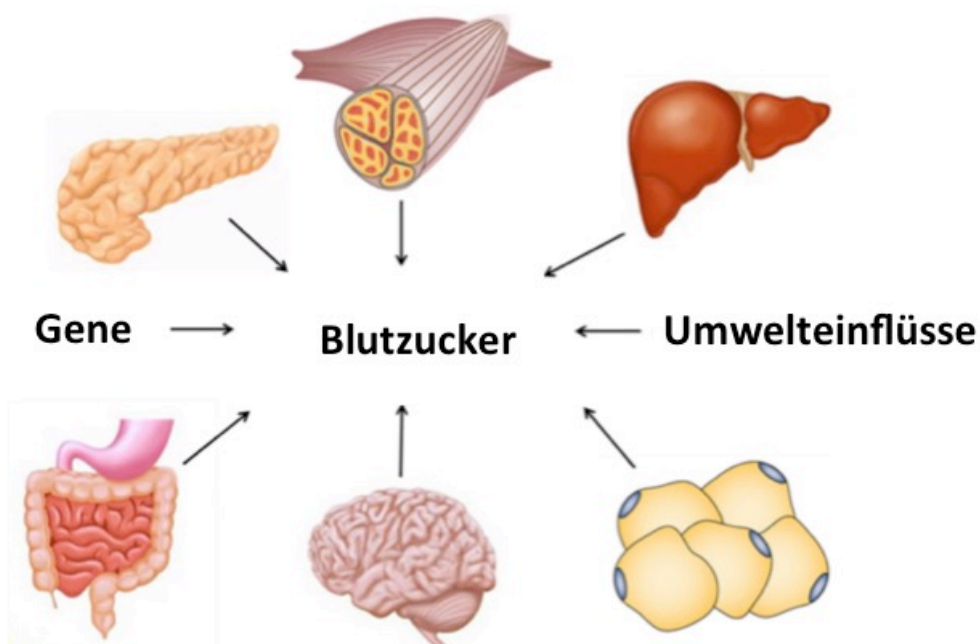


Abbildung 1: Einflüsse auf den Glukosestoffwechsel

3.2.1. Lebensstil

Der heutige Lebensstil mit Übergewicht und Bewegungsmangel spielt als Risikofaktor bei der Entwicklung des T2D und GDM eine entscheidende Rolle [14]. 90% der

Patienten mit T2D leiden unter Adipositas und betätigen sich sportlich zu wenig. Doch nur 20-25% der Übergewichtigen weisen eine Insulinresistenz oder einen manifesten T2D auf [15]. Man weiß heute, dass nicht nur das Übergewicht alleine, sondern das Verhältnis von abdominellem zu subkutanem Fettgewebe eine entscheidende Rolle spielt [16]. Der Einfluss von Körpergewicht und Bewegung auf den Glukosestoffwechsel konnte in zahlreichen Studien nachgewiesen werden [17]. Allein durch Gewichtsreduktion und vermehrter körperlicher Aktivität kann oft auf eine medikamentöse Therapie verzichtet werden. Die genauen Mechanismen werden in den folgenden Abschnitten dargestellt.

3.2.2. Periphere Insulinresistenz

Unter peripherer Insulinresistenz versteht man eine verminderte oder fehlende Wirkung des Hormons Insulin in insulinempfindlichen Geweben. Dazu zählen unter anderem die Leber, das Fettgewebe und vor allem der Muskel, der mit 80% den größten Teil der zur Verfügung stehenden Glukose metabolisiert.

Diabetes mellitus Typ 2

Eine der Ursachen der Insulinresistenz ist das bei vielen Diabetikern vorliegende Übergewicht. Vor allem der abdominelle Fettanteil spielt eine große Rolle bei der Entwicklung einer Insulinresistenz bzw. eines T2D. Es kommt zu einer Stoffwechselstörung im abdominellen Fettgewebe mit einer reduzierten Fettaufnahmekapazität und folglich erhöhten Triglyzeridspiegeln im Blut. Die Triglyzeride lagern sich in extraadipozytären Geweben wie z.B. im Muskelgewebe ab und stören die insulinvermittelte Signaltransduktion. Abbildung 2. zeigt wie die akkumulierten Fettsäuren in Myozyten die Translokation von GLUT4 hemmen und somit weniger Glukose in die Zelle aufgenommen werden kann [16, 18].

Da das Muskelgewebe den Größten Teil der zur Verfügung stehenden Glukose abbaut, wirken sich Störungen in dessen Glukosemetabolismus entscheidend auf den Blutglukosespiegel aus.

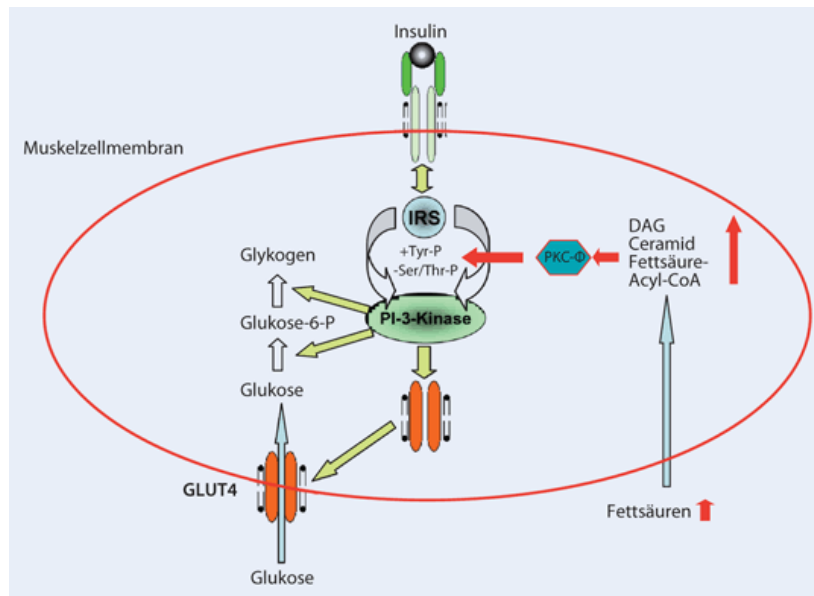


Abbildung 2: Auswirkung von intramuskulärer Fettakkumulation auf den Glukosestoffwechsel [15]

Gestationsdiabetes

Im Rahmen des GDM setzt in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft eine physiologische Insulinresistenz ein. Diese wird vor allem durch antiinsulinäre Hormone wie z.B. Östrogen, Progesteron, Prolaktin und Plazentalaktogen hervorgerufen. In einer normalen Schwangerschaft wird diese physiologische Insulinresistenz durch eine Steigerung der Insulinsekretion kompensiert. Bei Frauen mit GDM findet diese β -Zell-Kompensation nur unzureichend statt [10]. Außerdem besteht wahrscheinlich schon präkonzeptionell eine herabgesetzte Insulinsensitivität. Wie beim T2D führt das Zusammenspiel aus relativem Insulinmangel und herabgesetzter Insulinsensitivität zu einer Störung im Glukosestoffwechsel.

Neben den oben erwähnten Ursachen für eine Insulinresistenz findet man auch beim PCO-Syndrom eine herabgesetzte Insulinsensitivität. Die genauen pathophysiologischen Mechanismen sind noch nicht vollständig geklärt. [9, 10, 19]

3.2.3. Verminderte β -Zellfunktion-/Zellmasse im Pankreas

Normalerweise gelangt Glukose über GLUT1 in die β -Zellen des Pankreas und führt ATP-abhängig zu einem Schließen der Kalium-Kanäle. Als Folge dieser Depolarisation öffnen sich spannungsabhängige Calcium-Kanäle. Das einströmende Calcium triggert wiederum die Exocytose der Insulinvesikel. Die Insulinsekretion kann nicht nur durch Glukose, sondern auch durch Hormone wie Inkretin und GLP1 sowie durch Fettsäuren hervorgerufen werden, meistens in Kombination mit Glukose. Bei T2D ist die oben beschriebene Insulinsekretion der β -Zellen gestört. Ursachen sind neben verschiedenen Genen (siehe unten) vor allem eine reduzierte β -Zellmasse. Es kommt aufgrund zu einer geringeren Insulinausschüttung zu erhöhten Blutglukosespiegeln. Es wird angenommen, dass die verminderte β -Zellfunktion-/Zellmasse die Konsequenz der vorliegenden Insulinresistenz mit dauerhaft erhöhten Blutglukosewerten ist. [12]

3.2.4. Genetik

In den letzten Jahren konnten eine Vielzahl an Genen identifiziert werden, die mit einem erhöhten Diabetes Risiko assoziiert sind. Bis jetzt sind ca. 40 Gene bekannt. In genomweiten Assoziationsstudien wurde gezeigt, dass wahrscheinlich dem GDM die gleichen Kandidatgene zugrunde liegen wie dem T2D [20]. Das Verständnis über die Funktion dieser Gene ist noch nicht ganz ausgereift. Meistens handelt es sich um Single-Nukleotid-Polymorphismen die wichtig für die β -Zell-Funktion, Regulation und Masse ist. Besonders die reduzierte β -Zell-Masse hat in den letzten Jahren an Wichtigkeit bei der Entstehung von T2D zugenommen. Ein anderes Gen (FTO) fördert Übergewichtigkeit was wiederum das T2D und GDM Risiko erhöht. Hervorzuheben ist ein Gen (TCF7L2), das Einfluss auf die Insulin-Sekretion hat. Es steigert das Diabetes-Risiko um das 1,7 fache. [8]

3.3. Bedeutung von Bewegung

3.3.1. Prävention durch Bewegung

Da T2D und GDM ein weltweit steigendes Gesundheitsproblem mit erheblichen Auswirkungen auf die Lebensqualität und Lebenserwartung ist, ist es von großem Interesse präventive Maßnahmen zu finden. Neben genetischen Aspekten sind vor allem Bewegungsmangel und Übergewicht die primären Faktoren in der Pathogenese der

Glukosestoffwechselstörungen. In einer Langzeituntersuchung von Frauen nach GDM erkrankten 40 % der normalgewichtigen und 60 % der übergewichtigen Frauen an einem T2D [5]. Daher besteht die Basistherapie bei T2D aus einer Lebensstilintervention mit vermehrter körperlicher Aktivität und Gewichtsreduktion. Auch im Rahmen der therapiemaßnahmen des GDM wird zunächst versucht über Ernährungsumstellung eine Stabilisierung der Blutzuckerwerte zu erreichen. In vielen Fällen kann durch diese Maßnahmen allein sowohl beim T2D als auch beim GDM eine medikamentöse Therapie verhindert oder hinausgezögert werden. Daher sahen die meisten Präventionsstudien bisher vor allem eine Lebensstilintervention mit Ernährungsumstellung und Sportprogrammen vor. Der positive Einfluss von solchen Interventionsprogrammen auf den Glukosestoffwechsel konnte in vielen Studien bewiesen werden [21, 22]. Knowler et al. konnten in ihrer Lifestyle-Interventionsstudie einem Rückgang der Inzidenz von T2D von 58% im Vergleich zur Kontrollgruppe darlegen [17]. Es konnte gezeigt werden, dass Sporttherapie auch als alleinige Intervention einen positiven Effekt auf den Glukosestoffwechsel hat [23, 24]. Nur durch Bewegungstherapie konnten Colberg et al. die Insulinsensitivität nachweislich steigern und der HbA1c deutlich verbessern [25]. Das erklärt, warum Übergewichtige aber körperlich fitte Personen ein ähnliches Mortalitätsrisiko wie normalgewichtige, körperlich fitte Personen aufweisen [26].

3.3.2. Auswirkung von sportlicher Aktivität auf den Glukose-/Muskelstoffwechsel

Da Übergewicht und Bewegungsmangel einer der Hauptrisikofaktoren für T2D sind, ist es besonders sinnvoll mit Hilfe von Bewegungstherapie in diese Kaskade einzugreifen.

Zahlreiche Studien konnten den positiven Einfluss von Bewegung und Ernährung auf den Glukosestoffwechsel nachweisen [27, 28]. Der Blutzucker wird akut gesenkt, da für die Energiegewinnung zuerst die schnell zur Verfügung stehende Blutglukose verstoffwechselt wird. Danach findet eine gesteigerte Fettoxidation zur Energiegewinnung statt. In diesem Zusammenhang werden sowohl physiologische als auch pathologische intramyozytäre Triglyzeride abgebaut. Es kommt zu einer Steigerung der Fettsäuretransporter und einer erhöhten oxidativen Enzymkapazität in den Mitochondrien. Es konnte gezeigt werden, dass durch Utilisation der intramuskulären Fettsäuren es über vermehrte Translokation von GLUT4 in den Myozyten zu einer gesteigerten Glukoseaufnahme kommt [15]. Außerdem wird der

negative Einfluss der sich bildenden freien Sauerstoffradikalen wie oben beschrieben gemildert.

Die stark mit dem T2D-Risiko assoziierten abdominellen Fettdepots werden ebenfalls durch körperliche Aktivität verringert. Die Adipozytendifferenzierung-, Neubildung und -stoffwechselaktivität verbessern sich und konsekutiv auch die Insulinresistenz. [29]

Aufgrund dieser positiven Effekte von körperlicher Aktivität auf den Glukosestoffwechsel, beinhaltet jede Therapie des T2D als Basis eine Lebensstilanpassung. Körperliche Fitness und gesunde Ernährung können nicht nur bei vorhandenem T2D eine medikamentöse Therapie herauszögen, reduzieren oder verhindern, sondern können bereits präventiv eingesetzt werden. [15] Außerdem reduziert Bewegung die Kardiovaskuläre Mortalität und kann die Entstehung mancher Krankheiten (unter anderem Karzinome) verhindern oder deren Verlauf deutlich verbessern. [11]

3.3.3. Messverfahren der körperlichen Fitness

Um die körperliche Fitness junger Mütter zu messen, zu beurteilen und zu vergleichen ist es wichtig geeignete Messverfahren heranzuziehen.

Es existieren unterschiedliche Methoden um die körperliche Fitness zu messen. Dabei sollte die Methode idealerweise objektiv, einfach in der Durchführung und unabhängig von externen Einflüssen sein. Außerdem sollte ein interindividueller Vergleich möglich sein. Die heute gängigsten Methoden sind zum einen eine möglichst objektive Leistungsdiagnostik z.B. mittels Spiroergometrie und Körperfettwaagen (um indirekte Parameter der Fitness zu messen) und zum anderen subjektivere Verfahren zur Erfassung der Alltagsaktivität wie die Akzelerometrie bzw. Schrittzähler oder Fragebögen [30]. Nachfolgend sind die einzelnen Erhebungsmethoden dieser Arbeit genauer erläutert.

Spiroergometrie

Die Spiroergometrie ist ein diagnostisches Verfahren zur Untersuchung der allgemeinen Leistungsfähigkeit eines Menschen. Während einer definierten Belastung auf dem Ergometer werden mit Hilfe einer angepassten Gesichtsmaske die Atemgase (O₂ und CO₂) gemessen. Über einen dünnen Schlauch, der an die Gesichtsmaske angeschlossen ist, werden die Atemgase direkt an das Atemmessgerät (Spiroergometriegerät) weitergeleitet. Im Mundstück werden parallel dazu die Atemvolumina gemessen und

zusammen mit den Atemgasen analysiert. Zusätzlich können während der spiroergometrischen Untersuchung Laktatwerte in Kapillarblut gemessen werden. Außerdem werden die klinische Systematik (Erfassen der körperlichen Erschöpfung mittels BORG-Skala), die erreichte Leistung (in Watt), die Herzfrequenz, und Blutdrücke erfasst. Die gemessenen Parameter im Vergleich zu Normwerten lassen objektive Rückschlüsse auf die körperliche Fitness zu und eignen sich besonders für einen interindividuellen Vergleich.

Akzelerometrie

Akzelerometer erfassen mittels Aktivitätssensoren Dauer und Intensität der körperlichen Betätigung des Nutzers. Die Geräte sind meist handlich und werden an der Hüfte angebracht. Aus den erfassten Parametern kann, bezogen auf personenspezifische Daten wie Körpergröße und Gewicht, ein Aktivitätsprofil des Nutzers (Schritte pro Tag, Physical-Activity-Level=PAL-Wert, zurückgelegte Wegstrecke, Kalorienverbrauch) errechnet werden. Dabei ist zu beachten, dass die Sensoren nur auf Beschleunigung reagieren. Dadurch werden manche Aktivitäten nur mangelhaft registriert, wie z.B. Radfahren oder Gerätetraining. Auch ist die Auswertung der aufgezeichneten Daten stark von der Compliance des Nutzers abhängig. Ein durch den Nutzer auszufüllendes Tragetagebuch erleichtert die Auswertung des Akzelerometers. Mittels einer speziellen Software können die Daten aus den Geräten ausgewertet werden. Da Akzelerometer das tägliche Leben kaum einschränken, nicht allzu teuer in der Anschaffung sind und auch für den Benutzer einfach in der Handhabung sind, eignen sie sich zum Aktivitätsmonitoring sehr gut. Vor allem im mittleren und hohen Alter sowie in der Adipositas-Forschung wird der Einsatz von Schrittzählern bzw. Akzelerometern um die körperliche Alltagsaktivität zu messen bevorzugt. [30]

Sportliche Anamnese

Art und Dauer von körperlicher Aktivität kann mit Hilfe eines Fragebogens erhoben werden. Diese Methode ist jedoch subjektiv und von den Erinnerungen der Patienten abhängig. Eine sportliche Anamnese ist einfach und günstig durchzuführen und eignet sich vor allem zur Differenzierung der körperlichen Aktivität, z.B. Alltagsaktivitäten wie Hausarbeit oder Radfahren, die mit anderen Methoden teilweise nur ungenau aufgezeichnet werden. Ergänzend werden Sporttagebücher auch bei der Akzelerometrie eingesetzt, um schwer zu erfassende Betätigung wie z.B. Gerätetraining zu erfassen. [30]

BIA-Waage (Bioimpedanzmessungs-Waage)

Mit Hilfe einer Bioimpedanzmessung können neben dem Körpergewicht vor allem Körperfettanteil, viszerales Fett und Muskelmasse gemessen werden. Diese Parameter stehen indirekt mit der körperlichen Fitness im Zusammenhang, da durch Bewegung nicht nur eine Gewichtsreduktion sondern auch eine Verbesserung des Verhältnisses von subkutanem zu abdominellen Fettanteil und eine Zunahme der Muskelmasse erreicht werden kann. Auch zur Kontrolle von Therapieempfehlungen eignet sich eine BIA-Waage durch die einfache Handhabung und die schnelle Auswertung.

3.4. Fragestellung und Zielsetzung

Physische Fitness und körperliche Aktivität im Alltag sind wesentlich für die Vorbeugung metabolischer Erkrankungen. Bekannte Verfahren zur objektiven Messung dieser Parameter sind die Spiroergometrie bzw. die mehrtägige Nutzung eines Akzelerometers.

Die vorliegende Arbeit ist Teil einer Untersuchung von junge Frauen, die kürzlich einen GDM hatten und deshalb einem hohen Risiko für metabolische Erkrankungen ausgesetzt sind. In der vorliegenden Arbeit geht es vor allem um die Evaluation der eingesetzten Verfahren zur Messung von Fitness und körperlicher Aktivität im ersten Jahr nach Entbindung.

Die spezifischen Fragestellungen waren:

- Kann eine Spiroergometrie in diesem Kollektiv sinnvoll durchgeführt werden und wenn ja, welche Ausbelastungskriterien sollten angewendet werden?
- Ist die Akzelerometermessung mit dem eingesetzten System sinnvoll, um die körperliche Aktivität der Studienteilnehmerinnen im Alltag zu messen?
- Wie korrelieren die Ergebnisse aus Spiroergometrie und Akzelerometer mit dem Glukosestoffwechsel der Studienteilnehmerinnen?

Basierend auf den Ergebnissen der Arbeit sollten Empfehlungen für die zukünftige Methodenauswahl der aktuellen Studie und ähnlicher Projekte gegeben werden.

4. Patienten, Material und Methoden

Eine Auflistung aller verwendeten Materialien ist im Anhang zu finden.

4.1. Studiendesign

4.1.1. Studieninhalt

Diese Arbeit wurde im Rahmen der PPS-Diab1-Studie erstellt, die als Ziel die Prädiktion, Prävention und Subklassifikation von T2d hat. Dazu wurden junge Mütter nach GDM und ein Kontrollkollektiv mit unauffälligen Glukosewerten in der Schwangerschaft in einer Langzeitanalyse untersucht. Es handelt es sich um eine monozentrische, prospektive Kohortenstudie mit Anteilen einer Querschnittserhebung. Die vorliegende Arbeit ist eine Querschnittsanalyse bezüglich der körperlichen Aktivität der Probandinnen.

Die Studie startete Ende 2011 und wurde am Diabeteszentrum Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München (Studienzentrum) durchgeführt. Neben der Behandlung von T1D und T2D werden auch Schwangere mit GDM dort betreut. Im Rahmen der Studie wurden die Probandinnen über einen Zeitraum von mindestens 64 Monaten beobachtet.

4.1.2. Studienpopulation

Rekrutierung

Für die Studie wurden sowohl Frauen mit der Diagnose GDM als auch Frauen nach nSS in der Ambulanz der Medizinischen Klinik Innenstadt (LMU), in der Gynäkologischen Abteilung des Klinikums Großhadern und des Klinikums Dritter Orden, den Gynäkologischen Kliniken der LMU, und niedergelassenen Praxen in München persönlich oder über Infolyer mit Kontaktdaten rekrutiert. Bei den niedergelassenen Praxen handelte es sich um diabetologische, gynäkologische und pädiatrische Praxen sowie Hebammenpraxen.

Bei Interesse wurden die Daten der Frauen notiert und etwa sechs Monate nach Entbindung kontaktierte das Studienzentrum die jungen Mütter. Frauen die über unsere ausliegenden Infolyer oder ein persönliches Gespräch über die Studie erfahren haben, nahmen telefonisch oder über Email mit unserem Studienzentrum Kontakt auf.

Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien

Es wurden sowohl Frauen mit insulinpflichtigem als auch diätetisch eingestelltem GDM als Fälle und Frauen nach nSS als Kontrollgruppe eingeschlossen. Bei beiden Gruppen mussten Informationen über die Glukosewerte während der Indexschwangerschaft vorhanden sein, z.B. die Werte eines oGTT.

Folgende Kriterien führten zum Ausschluss der Studien:

- Alter unter 18 Jahre
- Bestehende Schwangerschaft
- Chronische Allgemeinerkrankungen
- Jede Dauermedikation außer: L-Thyroxin, hormonelle Kontrazeption
- Alkohol- oder Drogenabusus
- „Volles“ Stillen der Probandin (Einschluss erst, wenn zu mindestens „zugefüttert“ wird)

Probandenzahlen

In der vorliegenden Arbeit wurden die ersten 154 Probandinnen der PPS-Diab Studie eingeschlossen. Das Verhältnis von Fällen und Kontrollen beträgt ca. 2:1.

Geschlechtsverteilung

Aufgrund des Studienkonzeptes wurden ausschließlich Frauen untersucht.

Probandencodierung

Zur Pseudonymisierung hat jede unserer Probandinnen ein Identifizierungscode erhalten. Dieser Code besteht aus einer vierstelligen fortlaufende Patientennummer, unter der alle im Rahmen der Studie erhobenen Daten geführt werden.

Endpunkt und Abbruchkriterien

Der Endpunkt der Studie ist nach Durchführung der Visite 3a (siehe Abbildung 3.) oder bei Entwicklung eines manifesten T1D oder T2D während der laufenden Studie. Außerdem wurde durch Entzug des Einverständnisses der Probandin oder nach Ermessen des Arztes die Studie abgebrochen.

Randomisierung

Für die PPS-Diab 1 Studie war keine Randomisierung vorgesehen.

4.2. Studienablauf

Nach schriftlicher und mündlicher Aufklärung sowie Einverständnis der Probandinnen wurden verschiedene Untersuchungen durchgeführt. Das Untersuchungsprogramm gliederte sich in verschiedene Zeiträume, die als V1, V2 und V3 (Visiten 1-3) bezeichnet werden. Die vorliegende Arbeit bezieht sich auf die Untersuchungen im Zeitraum V1 (4-15 Monate nach Ende der Indexschwangerschaft). Dies entspricht der Basisuntersuchung zu Beginn der Studienteilnahme. V1 gliederte sich in mehrere Untersuchungstage (V1a, V1b, etc.), an denen verschiedene Messungen vorgenommen wurden.

In Abbildung 3. sind alle Untersuchungen und die Zeitpunkte als Überblick aufgeführt. Nachfolgend wird auf für diese Arbeit relevante Untersuchungen im Detail eingegangen.

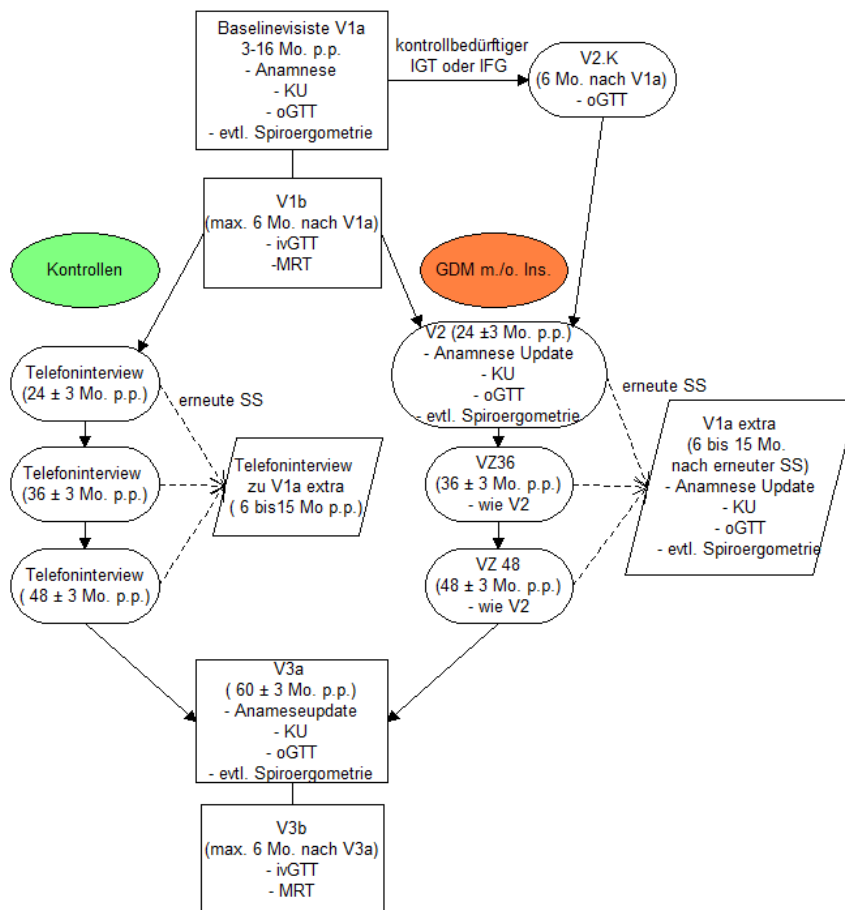


Abbildung 3: Studienablauf der PPS-Diab Studie

4.2.1. Anamnese

Am ersten Untersuchungstag kamen die Probandinnen zwischen 8:00 und 9:00 Uhr

morgens in das Studienzentrum. Nach dem Aufklärungsgespräch und Einverständnis seitens der Probandin wurde ihnen ein Anamnesebogen ausgehändigt. Dieser wurde von den Probandinnen ausgefüllt und anschließend mit ihnen persönlich besprochen. Folgende Gesichtspunkte wurden in dem Anamnesebogen gefragt:

- Sozialanamnese (Bildung, Beruf usw.)
- Medizinische Vorgeschichte
- Medikation (aktuell und Erhebung der vorherigen 6 Monate vor und nach SS und bis zu 1 Jahr vor Einschluss in die Studie)
- Familienanamnese
- Ernährung, einschl. Alkoholkonsum
- Nikotinabusus/Z.n. Nikotinabusus
- Lebensqualität, Depression, Stress, Angst, Schlaf
- Körperliche Aktivität
- Schwangerschaftsanamnese (Anzahl der bisherigen Schwangerschaften, Komplikationen, Geburtsgewicht / Größe / Geschlecht des Kindes/der Kinder, APGAR)
- Stillanamnese
- GDM-Anamnese (wenn zutreffend): Schwangerschaftswoche der Diagnose, Art der Therapie

4.2.2. Körperliche Untersuchung

Anschließend führten die Studienärzte eine allgemeine körperliche Untersuchung (Auskultation von Herz, Lunge, etc.) durch, um Kontraindikationen für nachfolgende Untersuchungen auszuschließen. Des Weiteren wurden Körpergröße (ohne Schuhe), Bauch- und Taillenumfang (in Unterwäsche), Ruheblutdruck (Mittelwert aus zwei Messungen) und Puls gemessen.

Im Rahmen der bioelektrischen Impedanzanalyse erfolgte die Messung von Gewicht, Körperfettanteil, viszeralem Fett, Muskelmasse und Körperwasser. Die erhobenen Daten wurden direkt von der BIA-Waage an das Auswertungsprogramm übermittelt, analysiert und anschließend in die Datenbank transferiert. Zur Bioimpedanzmessung legten die Probandinnen Schmuck, Schuhe und Socken ab. Nach Eingabe der persönlichen Daten der Probandinnen und starten der jeweiligen Messung, wurden sie gebeten die Waage barfuß zu betreten. Anschließend nahmen die Probandinnen die

Hanteln in die Hände und ließen die Arme während der Messung locker am Körper herabhängen. Nach der Messung wurden die Ergebnisse mit den Probandinnen besprochen.

4.2.3. Oraler Glukosetoleranztest (oGTT)

Der orale Glukosetoleranztest (oGTT) ist ein weltweit anerkannter Test zur Messung des Glukosestoffwechsels. Er dient der Erfassung der Glukosetoleranz, dem Nachweis einer gestörten Glukoseverwertung und stellt die Standardmethode zur Früherkennung eines Diabetes mellitus dar. Das Testprinzip beruht auf einer oralen Zufuhr von Glukose mit kurzfristigem Anstieg der Blutglukosewerte. Dies führt zu einer Stimulation der Insulinsekretion mit anschließendem Abfall der Blutzuckerwerte. Bei Patienten mit gestörter Blutglukosetoleranz verläuft dieser Abfall aufgrund einer gestörten Insulinsekretion oder Insulinresistenz verzögert. Die Folge sind erhöhte Blutglukosewerte, nachweisbar mittels Bluttests. Der oGTT wurde bei allen Probandinnen unter gleichen Bedingungen wie folgt standardisiert durchgeführt:

Vorbereitung

Der Versuchsbeginn wurde zwischen 8:00 und 10:00 Uhr morgens festgelegt. Die Probandinnen kamen nüchtern (12-stündige Nahrungskarenz, kalorien- und kohlehydratfreie Getränke waren erlaubt) in unser Studienzentrum. In den Tagen vor dem Test sollten die Probandinnen sich normal ernährt (mindestens 150gr. Kohlenhydrate/Tag), keine besondere Diäten gemacht oder gefastet haben. Auch extreme körperliche Aktivität oder Alkoholkonsum am Vortag wurde ausgeschlossen. Die Anreise zum Studienzentrum sollte ohne größere körperliche Belastung wie z.B. Fahrradfahren erfolgen. Sowohl die Nüchternheit als auch Ausschluss einer aktuellen Schwangerschaft wurden im Rahmen einer ausführlichen Anamnese geprüft.

Test

Während des Tests saßen die Probandinnen. Sie erhielten eine Venenverweilkanüle mit 3-Wegehahn in der Cubitalvene, die mit einer langsam laufenden physiologischen Kochsalzlösung offen gehalten wurde. Vor jeder Blutentnahme aus der Venenverweilkanüle wurde 1ml Blut verworfen um sicher zustellen, dass das Blut nicht durch die Kochsalzlösung verdünnt ist. Sämtliche Blutentnahmen wurden über den geraden Anschluss des 3-Wegehahns entnommen.

Es erfolgte zunächst eine nüchtern-Blutentnahme zum Zeitpunkt 0 Minuten sowie die Messung des Nüchternblutzuckers mittels kapillärem Glukoseschnelltest um einen manifesten Diabetes (Blutglukose nüchtern 126 mg/dl) auszuschließen. Bei Werten unter 110 mg/dl wurde der Test fortgesetzt. Anschließend erhielten die Probandinnen eine Glukose-Trinklösung, der innerhalb von 3 bis 5 Minuten langsam getrunken wurde. Die weiteren Blutentnahmen erfolgten zu den Zeitpunkten 30, 60, 90 und 120 Minuten (siehe Tabelle 1.).

Art	Volumen:	Verwendungszweck:
Serum	4,9 ml	Insulin (300µl) Lagerung bei -80°C (6x250µl)
Glucose	2,6ml	Plasmaglukose (Institut für Laboratoriumsmedizin)
p800	8,5ml	Glucagon / GLP (2*500µl) Lagerung bei -80°C (6x500µl)

Tabelle 1: Blutabnahmen im Rahmen des oGTT's bei 30min, 60min, 90min, und 120min

Während des Testes erhielten die Probandinnen Informationen über das weitere Vorgehen und beantworteten Fragebögen, auf die in dieser Arbeit nicht näher eingegangen wird.

Indices des Glukose- und Insulinstoffwechsels

Anhand der Glukose- und Insulinwerte kann man verschiedene Indices berechnen, die eine Aussage zu der Insulinsensitivität und Insulinresistenz zulassen. Nachfolgend die verschiedenen Indices mit Formel:

Insulin-Sensitivität- Index = Matsuda-Index (= ISI)

Der Matsuda-Index oder auch Insulin-Sensitivitäts-Index genannt, spiegelt die periphere Insulinsensitivität wieder. Je höher der Wert, desto besser ist die Insulinsensitivität. Ab Werten von $\geq 5,729$ ist von einer guten Insulinempfindlichkeit auszugehen. [31]

$$ISI = \frac{10.000}{\sqrt{(fastingG * fastingI)(meanG * meanI)}}$$

HOMA-Index (Homeostasis-Model-Assessment-Index)

Der Homa-Index gibt Auskunft über die hepatische Insulinresistenz. Dabei symbolisieren hohe Werte auch eine erhöhte Insulinresistenz. [32]

$$Homa-Index = \frac{fastingG * fastingI}{450}$$

<1,0	normal, kein Hinweis auf Insulinresistenz
1,0–2,0	Insulinresistenz eher unwahrscheinlich
2,0–2,5	Hinweis auf eine mögliche Insulinresistenz
2,5–5,0	Insulinresistenz wahrscheinlich
>5,0	Insulinresistenz

Insulinogenic-Index (=IGI)

Der Insulinogenic-Index dient der Einschätzung der β -Zellfunktion nach körperlicher Aktivität. Hohe Werte sprechen für eine gute β -Zellfunktion. [33]

$$IGI = \frac{(30'I - fastingI)}{(30'G - fastingG)}$$

Disposition-Index (=DI)

Auch der Disposition-Index spiegelt die β -Zellfunktion wieder. Er zeigt die Fähigkeit der β -Zellen auf, eine Insulinresistenz zu kompensieren. [34]

$$DI = ISI * IR30 - IRO$$

(Bemerkung: meanG= Mittelwert der Glukosekonzentration nach 0,30,60,90,120 mg/L, meanL= Mittelwert der Insulinkonzentration nach 0,30,60,90,120 μ U/ml, fastingG= Nüchtern-Plasmaglukose mg/dl, fastingI= Nüchtern Insulin μ U/ml, 30'I= Insulin nach 30 μ U/ml, 30'G= Glukose nach 30' mg/dl)

4.2.4. Spiroergometrie

Die Spiroergometrie wurde in den meisten Fällen im Anschluss an den oGTT durchgeführt.

Vorbereitung

Nach dem oGTT aßen die Probandinnen etwas, eine passende Maske wurde ausgewählt, die Sitzhöhe auf dem Spiroergometer angepasst und Elektroden für die EKG-Ableitung auf den Oberkörper angebracht.

Während des Testes wurde den Probandinnen in regelmäßigen Abständen kapilläres Blut aus dem Ohrläppchen zur Laktatbestimmung entnommen. Hierzu wurde vor Testbeginn ein Ohrläppchen mit durchblutungsfördernder Finalgon-Salbe eingerieben um eine bessere Blutentnahme zu gewährleisten. Das Blut wurde direkt in eine Kapillare gesaugt und anschließend mit einem plasmakalibrierten Gerät analysiert.

Außerdem erfolgte jeweils eine venöse Blutentnahmen (Serum- und p800-Röhrchen) vor und direkt im Anschluss an die Untersuchung über die Venenverweilkanülen vom oGTT, bzw. mittels Butterfly-System. Die Blutentnahmen sind Tabelle 2. zu entnehmen.

Die Probandinnen wurden angehalten während der Spiroergometrie eine Trittfrequenz zwischen 60 und 70 zu halten, nicht zu reden und nach jeder Watterhöhung auf einer ihnen vorgelegten Borg-Skala den Erschöpfungsgrad anzugeben.

Vor jeder Messung wurde das Spiroergometer auf die Umgebungsbedingungen wie Höhe, Luftdruck, Temperatur und relative Feuchtigkeit kalibriert und es erfolgte eine automatische Volumen- und Gasanalysatoreneichung.

Durchführung

Fluss-Volumen-Messung: Den Probandinnen erhielten ein Mundstück und eine Nasenklammer. Über dieses Mundstück atmeten die Probandinnen zuerst ruhig ein und aus. Nach ein paar Atemzügen sollten die Probandin langsam tief ausatmen, bis die Lunge vollständig entleert war. Danach wurden die Probandinnen angewiesen schnell tief einzuatmen und dann wieder forciert auszuatmen. Dieses Atemmanöver wurde bis zu vier Mal hintereinander wiederholt. Der korrekte Kurvenverlauf wurde am Computer überprüft.

Spiroergometrie: Nun wurde der Probandin die passende Maske luftdicht aufgesetzt, an das Messgerät angeschlossen und die Elektroden mit dem EKG verbunden. Es wurde besonders auf die Dichtigkeit der Maske geachtet um eine valide Messung zu gewährleisten.

Vor und nach der Spiroergometrie erfolgten Blutabnahmen mit analoger Verarbeitung zum oGTT (siehe Tabelle 2.).

<i>Art</i>	<i>Volumen</i>	<i>Verwendungszweck</i>
Serum	4,9ml	Lagerung bei -80°C (6x250µl)
p800	8,5ml	Lagerung bei -80°C (6x650µl)

Tabelle 2: Blutabnahmen vor und nach der Spiroergometrie

Referenzphase: Die Untersuchung startete mit der Referenzphase, in der die Probandin für drei Minuten ohne Widerstand zu treten begann. Es erfolgte eine Kapillarblutentnahme am Ohr zur Laktatbestimmung.

Belastungsphase: An die Referenzphase schloss sich die Belastungsphase an. Der Widerstand wurde alle zwei Minuten automatisch um 25 Watt gesteigert. Nach jeder Wattsteigerung wurde die Probandin mittels Borg-Skala nach dem Grad der Erschöpfung gefragt. Am Ende jeder Stufe wurde der Probandin am Ohrläppchen erneut

eine Blutkapillare zur Laktatbestimmung entnommen. Die Messung erfolgte mit einem plasmakalibrierten Gerät der Firma Hitado (SuperGL). Während jeder Stufe wurden parallel Herzfrequenz, VO_2 , RER, Borg-Skala und gemessene Laktatwerte in ein dafür vorgesehenes Formular übertragen.

Bei Auslastung bzw. Erschöpfung der Probandin erfolgte noch eine Laktatabnahme, bevor der Widerstand reduziert und die Erholungsphase eingeleitet wurde. Folgende Parameter wurden zur Auslastung herangezogen:

- Laktat über 4-8 mmol/l
- 90 % der maximalen Herzfrequenz ($208 - (0,7 \cdot \text{Alter})$)
- RER ($\text{VC}\text{O}_2/\text{VO}_2$) ab 1,1/1,15
- Respiratorische Insuffizienz/Atemnot
- Plateau der VO_2 Kurve

Erholungsphase: Der Widerstand wurde auf 25 Watt verringert und es erfolgten in der ersten und dritten Minute der Erholungsphase zwei weitere Laktatabnahmen.

Der Test wurde abgerochen bei:

- ST-Strecken-Senkungen oder -Hebungen auftreten d. h. Ischämiezeichen am Herzen
- Angina-Pectoris-Beschwerden
- einem Blutdruckabfall unter den Ausgangswert oder ventrikuläre Herzrhythmusstörungen
- Hypertensiven Blutdruckwerten (> 250 mmHg syst. und/oder 115 mmHg diast.)
- Arrhythmien (Komplexe ES, AV-Block II oder III)
- Zeichen einer Durchblutungsstörung: Zyanose, Blässe
- Respiratorische Insuffizienz/Atemnot
- Koordinationsstörung, Verwirrung, Schwindel

Erhobene Parameter

Maximale Herzfrequenz (HF_{max})

Um dem vermehrten Sauerstoffverbrauch nachzukommen, steigt kompensatorisch die HF an. Die maximal zu erreichende HF ist abhängig von Alter, Geschlecht und Trainingszustand. Durch regelmäßige sportliche Betätigung kann auch das kardiovaskuläre System trainiert werden und es kommt zu einem geringeren Anstieg der HF bei Belastung. Es gibt verschiedene Formeln zur Berechnung von Normwerte. Unter Einbeziehung von Alter und Geschlecht wird folgende Formel bevorzugt

verwendet:

$$HF_{\max} = 208 - (0,7 * \text{Alter})$$

Maximale Sauerstoffaufnahme (VO₂max)

Die maximale Sauerstoffaufnahme ist eines der Hauptparameter der Leistungsdiagnostik und gibt die maximale Sauerstoffaufnahme bei maximaler Belastung an. Bei steigender Belastung wird vermehrt Sauerstoff zur Energiegewinnung benötigt. Die VO₂max repräsentiert dabei die maximale Verwertung von Sauerstoff vor allem im Muskelgewebe und ist abhängig von kardiovaskulären Anpassungen wie Schlagvolumen und Sauerstofftransport im Blut. Sportartspezifische Normwerte variieren je nach Alter, Geschlecht, Gewicht und Trainingszustand. Spitzensportler erreichen Werte bis zu 90ml/min, Untrainierte 30 bis 40 ml/min/kg und Senioren ca. 20 ml/min/kg.

Individuelle Schwellen

In der Muskulatur werden bei steigender Belastungsintensität unterschiedliche Wege der Energiebereitstellung abgerufen. Mittels Schwellenkonzepte sollen Ober- und Untergrenze des aerob-anaeroben Übergangsbereichs beschrieben werden. Diese können mit Hilfe von Atemgasen oder Laktatwerten bestimmt werden. Im Rahmen der Leistungsdiagnostik und Trainingsüberwachung können Trainingsempfehlungen bzgl. der Pulsfrequenz in Relation zu den individuellen Schwellen ausgesprochen werden.

Ventilatorische Schwellen

Um den physiologischen pH-Wert im Blut konstant zu halten, müssen überschüssige H⁺-Ionen durch vermehrte Laktatbildung im Rahmen steigender körperlicher Belastung abgepuffert werden. Das dabei entstehende CO₂ wird vermehrt abgeatmet. Diese gesteigerte Ventilation ist im Fluss-Volumen-Diagramm als Knick in der Kurve zu erkennen. Ventilatorische Schwellen erlauben eine objektive Einschätzung der aeroben Leistungsfähigkeit ohne maximale Ausbelastung erreicht zu haben.

Ventilatory threshold 1 (VAT1, anaerobic threshold, AT)

Die VAT1 entspricht dem Übergang vom dominierend aeroben zum partiellen anaeroben Stoffwechsel und wird anhand der Atemgase (vermehrter Anfall von CO₂) bestimmt.

Ventilatory threshold 2 (VAT2, respiratory compensation point, RCP)

Steigert sich die Belastung über VT1 hinaus, kommt es zu einem überproportionalen Anstieg der anaeroben Energiegewinnung. Zur Kompensation der konsekutiven metabolischen Azidose erhöht sich die Atemfrequenz erneut. Da unterhalb von VT2 noch ein Gleichgewicht von CO₂-Produktion zu O₂-Aufnahme besteht, eignet sich der Bereich zwischen VT1 und VT2 besonders für Ausdauersportarten.

Laktatschwellen

Bei moderater körperlicher Aktivität wird ATP durch Resynthese aus Glukose und Fettsäuren unter Sauerstoffverbrauch gewährleistet (aerobe Energiegewinnung). Bei starker Belastung reicht die Sauerstoffaufnahme für den Glukose- und Fettabbau nicht mehr aus. Es kommt zu anaeroben Energiegewinnung in dem Muskelglykogen ohne Sauerstoff über Glukose zu Laktat verstoffwechselt wird.

Lactate threshold (LT, individuelle aerobe Schwelle)

LT beschreibt den Punkt des ersten Laktatanstieges. Hier beginnt zusätzlich die anaerobe Energiebereitstellung.

Individuelle anaerobe Schwelle (IAS, individuell anaerobic threshold, IAT)

IAS entspricht dem Punkt, an dem sich Laktatakkumulation und Laktatelimination gerade noch die Waage halten. Die IAS wird in dieser Arbeit durch Addition von 1,0 mmol/l zur LT berechnet (mit Hilfe des Programms Ergonizer).

Maximale Laktatkonzentration (maximales Laktat, Lactatmax)

Die maximal erreichte Laktatkonzentration ist stark vom Trainingszustand der Testperson abhängig. Spitzensportler, die es gewohnt sind im anaeroben Bereich zu trainieren, erreichen Werte von bis zu 25mmol/l, Freizeitsportler Werte von bis zu 15 mmol/l. Untrainierte weisen Werte zwischen 4 und 6 mmol/l unter maximaler Belastung vor.

Respiratory exchange Ratio (RER)

Der RER entspricht dem Quotienten aus Kohlenstoffdioxidabgabe und Sauerstoffaufnahme (VC_{O_2}/VO_2). Er hängt unter stabilen Bedingungen (steady state) vom metabolischen Substrat der Energiegewinnung ab und kann zum Abschätzen des Anteils der Fett- bzw. Kohlenhydratverwertung verwendet werden. Bei reiner Kohlenhydratverstoffwechselung beträgt der RER = 1, bei reiner Fettverbrennung 0,7. Bei instabilen Bedingungen bzw. bei hohen Belastungsintensitäten im anaeroben

Bereich übersteigt die CO₂-Produktion die O₂-Aufnahme, so dass der RER auf Werte über 1 ansteigt.

Borg-Skala

Anhand der Borg-Skala (siehe Tabelle 3.) sollen Probanden die subjektiv empfundene Schwere der Belastung nennen. Die Werte können zur Beurteilung der Ausbelastung herangezogen werden, da sie eng mit HF, Laktat und Sauerstoffaufnahme korrelieren. Untrainierte sind es nicht gewohnt sich im anaeroben Bereich zu bewegen und brechen die Belastung meistens wegen muskulärer Erschöpfung bei einem Wert von 17 ab. Sportler hingegen können auch im übersäuerten Zustand weiter trainieren und erreichen Werte bis 20.

<i>Belastungsempfinden</i>	
6	
7	Sehr, sehr leicht
8	
9	Sehr leicht
10	
11	Leicht
12	
13	Etwas anstrengend
14	
15	anstrengend
16	
17	Sehr schwer
18	
19	Sehr, sehr schwer
20	Zu schwer, es geht nicht mehr

Tabelle 3: Borg-Skala

4.2.5. Blutanalysen

Für das Routinelabor wurde die in Tabelle 4. aufgeführten Blutproben entnommen. Die Proben wurden umgehend nach Entnahmen in der klinikinternen Laboratoriumsmedizin der Medizinischen Klinik - Innenstadt der LMU verarbeitet.

Die Ergebnisse wurden den Probandinnen mitgeteilt.

Art:	Volumen:	Verwendungszweck:
2 ml Spritze	1-2 ml	Verwerfen
2 ml Spritze	0,5-1 ml	Blutzucker (Messung im Drehtellergerät)
Serum	9 ml	Insulin (300µl) Lagerung bei -80°C (12x250µl)
Li-Heparin	2,6ml	Institut für Laboratoriumsmedizin (Parameter s.u.)
EDTA	2x2,7ml	Institut für Laboratoriumsmedizin Blutbild, HbA1c
EDTA	7,5ml	DNA
EDTA	7,5ml	PBMCs
Glucose	2,7ml	Plasmaglukose (Institut für Laboratoriumsmedizin)
p800	8,5ml	Glucagon / GLP (2x 400 µl) Lagerung bei -80°C (12x250µl)
PaxGene	2,5ml	RNA, mRNA

Tabelle 4: Nüchtern-Blutabnahme vor dem oGTT

Serum-Röhrchen

Die Serum-Röhrchen (von oGTT und Spiroergometrie) wurden zuerst bei Raumtemperatur für 30 Minuten stehend inkubiert und anschließend bei 20°C und 2000g für 10 Minuten zentrifugiert. Der Überstand wurde aliquotiert und zunächst auf Trockeneis gelagert, dann bei -80°C eingefroren. Die weitere Verarbeitung der Proben erfolgte in Kooperation mit der Arbeitsgruppe Prof. Beuschlein in der Medizinischen Klinik - Innenstadt der LMU und dem Helmholtzzentrum München. Insulin wurde mittels Radioimmunoassay-Kit, Tyrosin-Phosphatase-Antikörper (IA2) und Glutamatdecarboxylase-Antikörper (GAD) bestimmt.

p800-Röhrchen

Die p800-Röhrchen (von oGTT und Spiroergometrie) wurden direkt nach Blutentnahme bei 20°C und 2000g für 10 Minuten zentrifugiert. Der Plasmaüberstand wurde abgenommen und bei 20 °C und 2500g erneut für 10 Minuten zentrifugiert. Der Überstand wurde aliquotiert, auf Trockeneis gelagert und dann bei -80°C eingefroren.

EDTA-Röhrchen

Die EDTA-Röhrchen wurden zur Bestimmung von DNA und Herstellung von PBMC's gelagert. Da beide Parameter nicht in die vorliegende Arbeit einfließen, wird nicht genauer darauf eingegangen.

PaxGene Tube

Die PaxGene Tubes wurden durch die Kooperationsgruppe am Helmholtzzentrum München verarbeitet und dienten der RNA Bestimmung. Auch hier wird auf eine

detaillierte Beschreibung verzichtet.

Blutglukose – Schnelltest

Zusätzlich zu der Blutglukosebestimmung in der Laboratoriumsmedizin wurden zum Zeitpunkt 0 Minuten und 120 Minuten ein Schnelltest durchgeführt. Hierzu wurde ca. 1ml Blut aus der Venenverweilkanüle entnommen und in eine Blutzuckerkapillare gefüllt. Die Kapillare wurde in ein hierfür vorgesehenes Aliquot mit Hämolyselösung gegeben und kräftig geschüttelt. Daraus erfolgte die Bestimmung über ein plasmakalibriertes Gerät.

4.2.6. Akzelerometer

Nach dem ersten Besuch in dem Studienzentrum erhielten die Probandinnen ein Akzelerometer der Marke Aipermon um die körperliche Alltagsaktivität der Probandinnen zu messen. Die Probandinnen wurden angehalten das Gerät an 10 zusammenhängenden Tagen an der Hüfte zu Tragen. Diese Tage sollten ein repräsentativer Zeitraum für den Alltag sein, möglichst eine komplette Woche inklusive Wochenende und keine Urlaubstage enthalten. Vor Aushändigung des Gerätes wurden Geschlecht, Geburtsjahr, Gewicht und Größe eingegeben. Die Bewegungszeit wurde ab 90 Sekunden kontinuierlicher Bewegung erfasst und in drei Kategorien unterteilt. Der Kalorienverbrauch wird über alle Aktivitäten bereits ab der 1. Sekunde jeder Bewegung gemessen und unter Einbeziehung der vorher eingegebenen persönlichen Daten errechnet. Dabei ist zu beachten, dass die Sensoren nur auf Beschleunigung reagieren. Dadurch werden manche Aktivitäten nur mangelhaft registriert, wie z.B. Radfahren oder Gerätetraining. Auch ist die Auswertung der aufgezeichneten Daten stark von der Compliance des Nutzers abhängig. Deshalb erhielten die Probandinnen ein Tragetagebuch um die Auswertung des Akzelerometer zu erleichtern. Darin sollten Tragedauer (Anlegen und Ablegen des Gerätes) sowie spezielle Ereignisse (z.B. sportliche Betätigung) vermerkt werden. Mittels einer speziellen Software konnten die Daten aus den Geräten ausgewertet werden.

Nachdem die Probandinnen das Akzelerometer getragen hatten, schickten Sie das Gerät entweder per Post an das Studienzentrum zurück oder brachten es persönlich vorbei.

Die aufgezeichneten Daten wurden mittels einer speziellen Software (Aiperview der Firma Aipermon) ausgewertet.

Im Rahmen der Akzelerometrie wurden folgende Parameter erhoben:

- Tragedauer in Tagen
- PAL-Wert (siehe Tabelle 5.): Der PAL-Wert ist ein abstrakter Wert und teilt die Nutzer in verschiedene Gruppen, je nach Bewegungsumfang, ein. Er spiegelt das Körperliches Aktivitätsniveau (Physical-Activity-Level) wider.
- Energieumsatz durchschnittlich (kcal/Tag)
- Schritte pro Tag
- Strecke pro Tag (m)

<i>PAL-Wert</i>	<i>Tätigkeit</i>	<i>Beispiele</i>
0,95	Nachtruhe	
1,25	Nur sitzend oder liegend	Alte, gebrechliche Menschen
1,3-1,5	Fast ausschließlich sitzend, wenig Freizeitaktivität	Schreibtischtätigkeit
1,6-1,7	Überwiegend sitzend, mit zusätzlicher stehenden/gehenden Tätigkeiten	Kraftfahrer, Studenten, Laboranten
1,8-1,9	Überwiegend stehende/gehende Tätigkeit	Kellner/innen, Verkäufer/innen, Haushaltstätigkeit, Handwerker
2,0-2,4	Körperlich anstrengende berufliche Tätigkeit	Hochleistungssportler, Landwirte

Tabelle 5: PAL-Werte und dessen Bedeutung

4.3. Datenmanagement

Die Datenverarbeitung und Datenauswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie der LMU München.

4.3.1. Datenerfassung

Die Daten aus Anamnese, körperlicher Untersuchung, oGTT und der Spiroergometrie wurden mit Hilfe standardisierter Vorlagen handschriftlich festgehalten. Die Schwellenberechnung der Spiroergometriedaten erfolgte anhand des Programms Ergonizer. Im Anschluss wurden die Werte manuell in die Datenbank (Microsoft Access 2010) eingetragen. Auch die Übertragung der Akzelerometerdaten aus dem Programm

Aipermon erfolgte auf diese Weise. Laborwerte aus der Routinechemie und BIA-Waage konnten im Ursprungformat (xlsx/csv) direkt in die Datenbank importiert werden. Zur Qualitätssicherung der Daten wurden regelmäßig Plausibilitätschecks durchgeführt.

4.3.2. Datenauswertung

Für die statistische Auswertung wurden anhand der Daten aus der Datenbank SAS-Tabellen erstellt und mittels SPSS 21 ausgewertet.

Die deskriptive Statistik erfolgte mit der Angabe des Mittelwertes mit Minimum, Maximum und Standardabweichung sowie den Missings „M“. Teilweise wurden die prozentualen Anteile angegeben. Aufgrund der meist nicht vorhandenen Normverteilung der Werte wurde für den Gruppenvergleich von zwei Gruppen der Mann-Whitney-U-Test und für mehr als zwei Gruppen der Kruskal-Wallis-Test verwendet. Unterschiede wurden anhand des Chi-Test dargestellt, wobei ab einem Signifikanzniveau von <5% der Test als signifikant gewertet wurde. Korrelationen wurden mit Hilfe des Korrelationskoeffizienten nach Spearman berechnet. Adjustierungen im Rahmen der Korrelation wurde mittels partieller Korrelation durchgeführt. Die Multivariate Analyse erfolgte durch binär logistische Regression.

Diagramme wurden mittels SPSS 21 und R-Programm erstellt, Tabellen anhand von Microsoft Word.

5. Ergebnisse

5.1. Studienkohorte

Bei der folgenden Auswertung handelt es sich um eine Querschnittsanalyse ausgehend von den ersten 153 Probandinnen der PPSDiab-Studie. Von diesen 153 Probandinnen nahmen 129 an der Leistungsdiagnostik mittels Spiroergometrie teil. 2 Frauen wurden wegen einer manifesten Hyperthyreose bzw. einem fehlendem Nüchterninsulinwert aus der Auswertung ausgeschlossen. Die verbliebenen 127 Teilnehmerinnen stellten die Grundpopulation dieser Arbeit dar.

Im Mittel waren die Frauen 35,9 Jahre alt ($\pm 3,8$), hatten einen BMI von 25,2 kg/qm ($\pm 5,6$) und nahmen im Durchschnitt 8,9 Monate ($\pm 2,8$) nach Entbindung an der Studienvisite teil (vollständige Baseline-Charakteristika in Tabelle 6).

<i>Parameter</i>	<i>Mittelwert \pm Standardabweichung</i>	<i>Min.</i>	<i>Max.</i>
Alter (Jahre)	35,94 \pm 3,78	27	47
Zeit nach Entbindung (Monate)	8,91 \pm 2,81	3,5	16,1
BMI (kg/m ²)	25,23 \pm 5,61	17,5	44,1
Taillenumfang (cm)	81,08 \pm 12,14	63	120
Waist-to-hip-ratio (WHR)	0,81 \pm 0,06	0,67	0,95
Körperfettanteil (%)	31,7 \pm 8,1	14,4	53,5
Blutdruck systolisch (RRsys, mmHg)	119,17 \pm 11,45	99	154
Blutdruck diastolisch (RRdia, mmHg)	74,49 \pm 8,84	56	96
Plasmazucker nüchtern (mg/dl)	92,48 \pm 9,08	65	136
Plasmazucker nach 120' im oGTT (mg/dl)	111,85 \pm 29,59	53	226
IR30 (frühe Insulinsekretion)	50,39 \pm 30,42	0,6	209
ISI (Insulinsensitivität)	6,10 \pm 3,67	0,93	19,98
DI (Disposition Index)	247,34 \pm 116,10	1,80	668,68
Gamma GT (U/l)	17,44 \pm 9,68	7	75
Cholesterin (mg/dl)	182,39 \pm 34,51	113	324
Triglyzeride (mg/dl)	77,15 \pm 39,53	28	234
LDL-Cholesterin (mg/dl)	106,92 \pm 29,88	36	214

HDL-Cholesterin (mg/dl)	63,2 ± 15,44	33	127
Anteil (n; %)			
Z. n. GDM	82; 64,6		
NGT	96; 75,6		
IFG	13; 10,2		
IGT	12; 9,4		
IFG+IGT	4; 3,1		
T2D	2; 1,6		

Tabelle 6: Baselinecharakteristika der Studienkohorte

5.2. Die Spiroergometrie zur Messung der physischen Fitness

In der Literatur gibt es kaum Untersuchungen zur körperlichen Leistungsfähigkeit junger Mütter im ersten Jahr nach Entbindung. Die Normwerte für altersgleiche Frauen sind nicht auf dieses spezielle Kollektiv übertragbar, da die Fitness früh nach einer Schwangerschaft generell geringer ist. Für die PPSDiab-Studie wurde deshalb ein einfaches Stufenprotokoll in der Spiroergometrie eingesetzt, das keine speziellen Anforderungen an die Fitness der Studienteilnehmerinnen stellte (siehe Methodik Abschnitt 4.2.4).

5.2.1. Praktische Durchführung der spiroergometrischen Untersuchungen

Spirometrische Untersuchungen mit dem gewählten Stufenprotokoll konnten bei Probandinnen aller Fitnessgrade problemlos durchgeführt werden. Lediglich in Einzelfällen kamen Probleme mit der Dichtigkeit der Atemmaske, der CO₂-Sonde, oder der Software des Spiroergometers vor. Ansonsten erwies sich die Untersuchungstechnik als sehr robust.

5.2.2. Ausbelastungskriterien in der Spiroergometrie

Um die körperliche Fitness anhand verschiedener Spiroergometrieparameter interindividuell zu vergleichen, ist die Ausbelastung der Testpersonen eine entscheidende Voraussetzung. In der Literatur werden für altersgleiche Nichtsportler verschiedene mögliche Ausbelastungskriterien genannt [35]:

- BORG-Skala: BORG ≥ 17
- Maximaler Respiratorischer Quotient (RER) > 1,1
- Maximales Laktat (Laktatmax) > 4-6 mmol/l
- Maximale Herzfrequenz (HFmax) ≥ 208-(0,7* Alter)

Wir überprüften diese verschiedenen Ausbelastungskriterien in der PPSDiab-Kohorte auf ihre Gültigkeit hin.

Borg-Skala

Die BORG-Skala spielt vor allem bei Untrainierten eine Rolle. Sie spiegelt die subjektive Ausbelastung wieder. In der Literatur gilt ein BORG-Wert von mindestens 17 für Nichtsportler und Untrainierte als Ausbelastungskriterium [35]. Im Rahmen unserer Messungen wurde von 115 Probandinnen der BORG-Wert erhoben (Tab. 7, Abb. 4). Davon erreichten 104 Probandinnen (90%) einen Wert von mindestens 17. 11 Teilnehmerinnen (10%) blieben darunter. Probandinnen, die bei einem BORG-Wert von < 17 die Untersuchung beendeten, gaben folgende Abbruchgründe an:

- Generelle Erschöpfung (n=6)
- Muskuläre Erschöpfung/Kraftmangel (n=4)
- Probleme mit Maske (n=1)

	<i>Mittelwert ± Standardabweichung</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>
BORG (missings=12)	17,98 ± 1,56	9	20

Tabelle 7: Werteverteilung der Borg-Skala (Zu Studienbeginn wurde die Borg-Skala noch nicht abgefragt. Hierdurch erklären sich die 12 fehlenden Werte.)

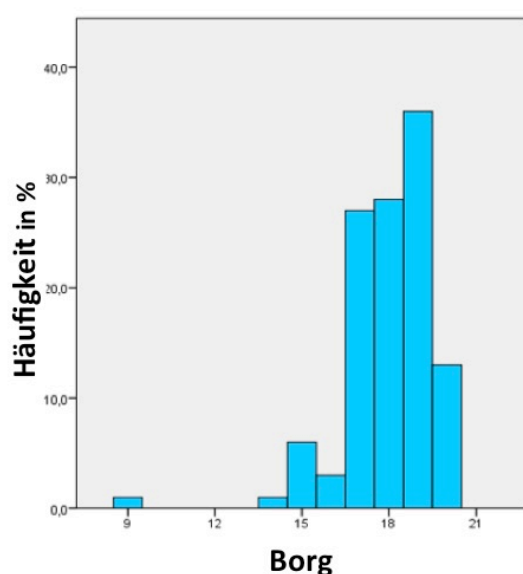


Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung der Borg-Werte im Histogramm

Um zu überprüfen, ob sich die subjektive Erschöpfung auch in den objektiven Messparametern widerspiegelt, korrelierten wir den Borg-Wert mit maximalem Lactat, maximaler Herzfrequenz und maximalem RER. Aus Abbildung 5. ist zu entnehmen, dass Probandinnen subjektiv, wie anhand der BORG-Werte zu erkennen, komplett erschöpft waren und sie die Untersuchung auf dem Spiroergometer beenden mussten. Jedoch hatten einige nach den objektiv messbaren Ausbelastungsparametern ihre Leistungsgrenze noch nicht erreicht.

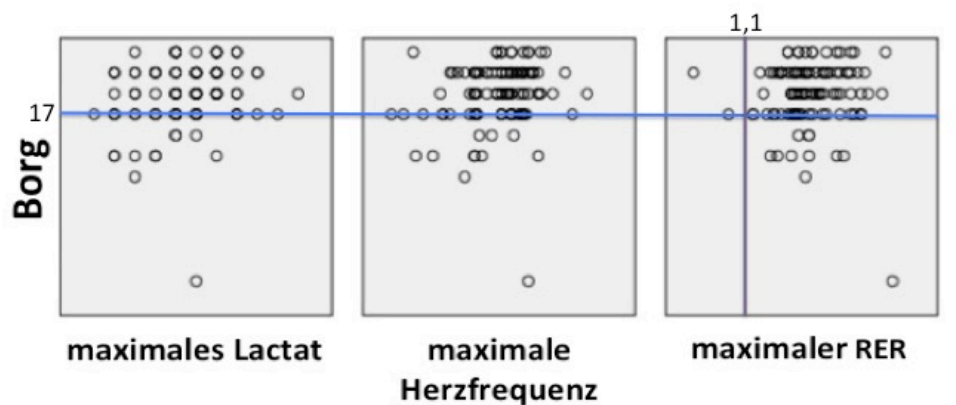


Abbildung 5: Korrelation des Borg-Wertes mit anderen Ausbelastungskriterien

RER

Der RER spiegelt das Verhältnis von Kohlenstoffdioxidabgabe zu Sauerstoffaufnahme wieder. Bewegt man sich im anaeroben Bereich, so übersteigt die Kohlenstoffdioxidabgabe die Sauerstoffaufnahme und der RER nimmt Werte über 1 an. Man kann ab einem $RER \geq 1,1$ von Ausbelastung ausgehen [35].

Bei unserem Probandenkollektiv ergab sich am Ende der Spiroergometrie im Mittel ein RER von $1,3 (\pm 0,1)$. Abbildung 6 zeigt die Verteilung der RER-Werte. Drei Probandinnen blieben unter einem Wert von 1,1. Diese drei Probandinnen wurden zu Studienbeginn eingeschlossen, als das Spiroergometrieprotokoll noch nicht gut etabliert war. Bei zweien fehlen deshalb auch die BORG-Werte.

	<i>Mittelwert \pm Standardabweichung</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>
RER (missings=2)	$1,27 \pm 0,09$	0,94	1,51

Tabelle 8: Verteilung der maximalen RER-Werte

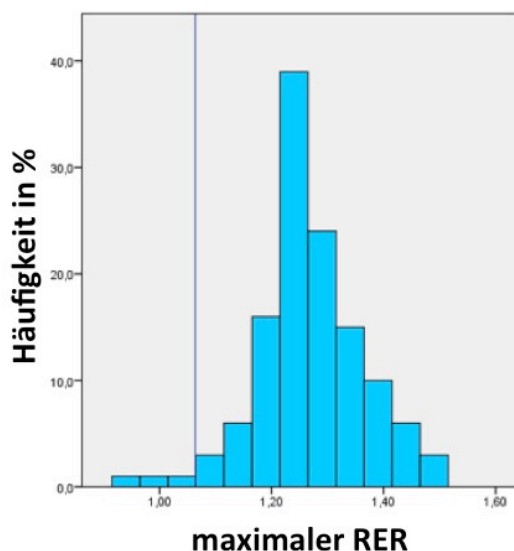


Abbildung 6: Häufigkeit der maximal erreichten RER-Werte

Maximales Laktat

Im Mittel erreichten die Probandinnen eine maximale Laktatkonzentration von 7,46 mmol/l ($\pm 1,92$). Abbildung 7. zeigt die Verteilung der erreichten Laktatwerte. 126 Probandinnen erreichten einen Wert ≥ 4 .

Um den Laktatwert als mögliches Ausbelastungskriterium heranzuziehen, wurden die erzielten Werte mit Normwerten aus der Literatur verglichen. Der maximal erreichte Laktatwert ist stark vom Trainingszustand der Testpersonen abhängig. Spitzensportler erreichen Werte von bis zu 25 mmol/l, Freizeitsportler bis zu 15mmol/l und Untrainierte erreichen Werte von 4 bis 8 mmol/l [35]. Um einen besseren Eindruck der Zusammenhänge von Laktatwerten und Ausbelastung zu erhalten, wurden diese mit den erreichten maximalen RER-Werten korreliert (Abb. 8). Dabei zeigt sich eine hohe Korrelation der beiden Parameter, jedoch fallen auch einzelne Probandinnen auf, die nur nach einem Kriterium formal ausbelastet waren.

	<i>Mittelwert \pm Standardabweichung</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>
Maximales Laktat (mmol/l)	7,46 \pm 1,92	3	13

Tabelle 9: Deskription maximales Laktat

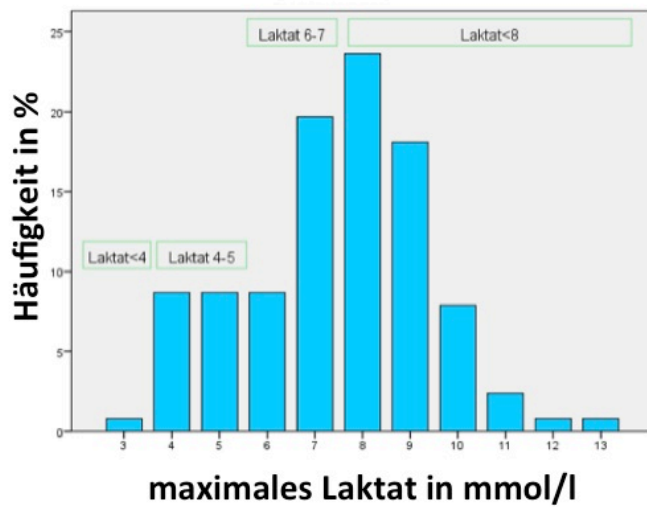


Abbildung 7: Verteilung der maximalen Laktatwerte

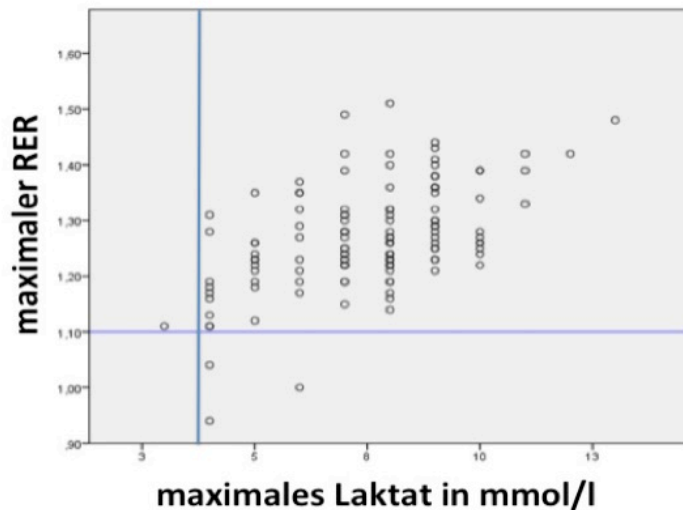


Abbildung 8: Zusammenhang zwischen maximalen Laktatwerten und RER-Werten

Maximale Herzfrequenz

In der Literatur gibt es verschiedene Formeln um die maximal zu erreichende Herzfrequenz auf dem Ergometer zu berechnen [35]. Um das relativ junge Alter der Probandinnen einzubeziehen wurde folgende Formel gewählt:

$$HF_{\max} = 208 - (0,7 \cdot \text{Alter})$$

Um das speziellen Probandinnenkollektivs von Müttern nach Schwangerschaft zu berücksichtigen, wurde bei Erreichen von 90% der maximalen Herzfrequenz eine Ausbelastung angenommen. Anhand dieser Kriterien wären nur 83 der 127 Probandinnen ausbelastet worden (Tabelle 10.).

	<i>Häufigkeit</i>	<i>Prozent</i>
90% von HFmax erreicht	83	65,4
90% von HFmax nicht erreicht	44	34,6
Gesamt	127	100

Tabelle 10: Häufigkeitsverteilung der Probandinnen, die 90% der maximalen Herzfrequenz erreicht haben bzw. nicht erreicht haben

Bezieht man wieder BORG-Wert und RER mit ein, ist zu erkennen, dass viele der Probandinnen trotz niedriger maximaler HF einen BORG-Wert von ≥ 17 und einen RER $\geq 1,1$ erreichten (siehe Abbildung 9.), und somit nach anderen Kriterien sowohl subjektiv als auch objektiv ausbelastet waren.

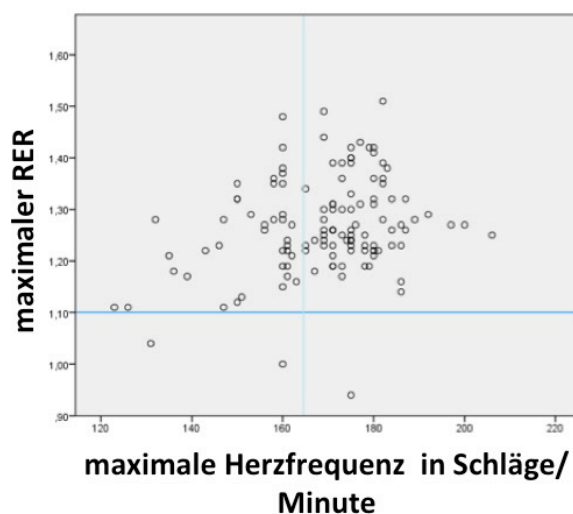


Abbildung 9: Zusammenhang zwischen max. Herzfrequenz und RER-Werten

5.3. Der Akzelerometer zur Messung der körperlichen Aktivität im Alltag

Anhand von in der Literatur beschriebenen Auswertungskriterien wurden folgende Aspekte bei der Auswertung der Akzelerometerdaten berücksichtigt [36]:

- Da Nutzer von Akzelerometer zu Beginn der Tragezeit sehr motiviert sind und dazu neigen, sich in den ersten Tage sich mehr als gewöhnlich zu bewegen, wurden die ersten 3 Tragetage verworfen, wobei der 1. Tragetag eine passive Tragezeit von 6 h haben sollte.
- Der letzte Tragetag wurde verworfen, wobei der letzte Tragetag eine passive Tragezeit von 6 h haben sollte.
- Für einen repräsentativen Zeitraum durfte der Tragezeitraum 3 Tage nicht unterschreiten; einen maximalen Tragezeitraum gab es nicht.
- Ein Wochenendtag sollte im ausgewählten Tragezeitraum enthalten sein.
- Falls der Tragezeitraum nicht durchgehend war, verglichen wir die PAL-Werte der durchgehenden Tragezeiträume, wobei der letzte Tragetag eine passive Tragezeit von 6h haben sollte. War der Unterschied der Werte (PAL-Wert von Zeitraum 1 – PAL-Wert von Zeitraum 2) größer als 0,15, wurde der gesamte Tragezeitraum mit Unterbrechung(en) für die Auswertung verwendet.
- War das Aktivitätslevel durchgehend unter 2 h/Tag und das Passivitätslevel durchgehend unter 6 h/Tag bzw. lag der PAL-Wert unter 1,25 (entspricht sitzender oder liegender Tätigkeit) wurden die Probandinnen von der Auswertung ausgeschlossen, da davon ausgegangen werden musste, dass die Geräte nicht getragen wurden.

Von den 127 Probandinnen lehnten 9 Probandinnen die Teilnahme ab und 118 nahmen ein Akzelerometer mit nach Hause. Davon gingen 102 in die Auswertung ein. 16 Messungen waren aufgrund von technischen Fehlern beim Einlesen der Geräte nicht auswertbar oder die Probandinnen kamen nicht dazu das Akzelerometer zu tragen.

Die Frauen mit auswertbaren Ergebnissen trugen das Akzelerometer durchschnittlich 8,6 Tage ($\pm 4,6$). Der PAL-Wert lag im Mittel bei 1,60 ($\pm 0,20$), die Anzahl der Schritte pro Tag bei 11146,58 ($\pm 3549,71$).

	<i>Mittelwert ± Standardabweichung</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>
Tragedauer (Tage)	8,60 ± 4,58	3	33
PAL-Wert	1,60 ± 0,21	1,29	2,87
Energieumsatz durchschnittlich (kcal/Tag)	837,82 ± 282,92	392	2423
Strecke/Tag (m)	6728,26 ± 2129,95	1751	11800
Schritte/Tag	11146,58 ± 3549,71	2693,85	20363,64

Tabelle 11: Deskription Akzelerometer

Abbildung 10. und 11. zeigen die Verteilung der PAL-Werte und die zurückgelegten Schritte pro Tag. Vereinzelt erzielten manche Frauen einen PAL-Wert von über 2,0. Bei einem Wert von über 2,5 muss von einem Ausreißer / Fehler ausgegangen werden.

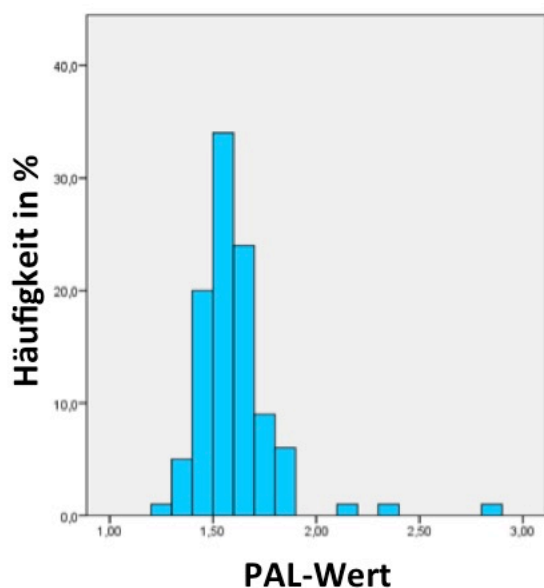


Abbildung 10: Verteilung der PAL-Werte

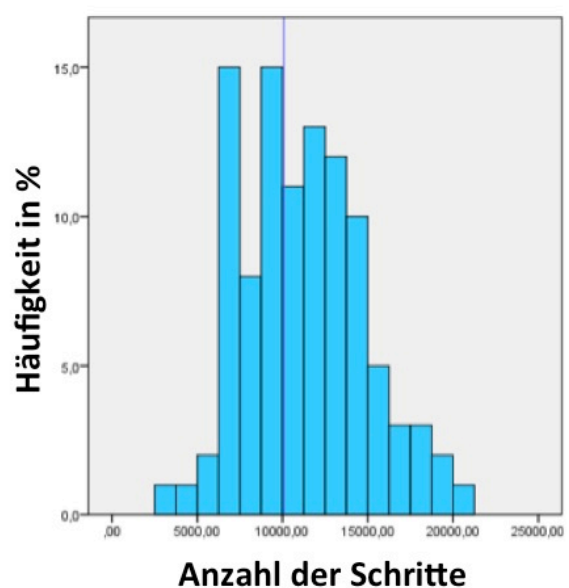


Abbildung 11: Verteilung der zurückgelegten Schritte pro Tag

5.4 Korrelation von Fitness-Parametern mit Parametern des Glukosestoffwechsels

5.4.1 Univariate Korrelationen

Es zeigte sich eine positive Korrelation des ISI sowohl mit Schritte/Tag ($r=0,264$, $p=0,003$) als auch Strecke/Tag ($r=0,281$, $p=0,008$), Sport/Woche (anamnestisch, $r=0,227$, $p=0,023$) und $V02max/kg$ ($r=0,264$, $p=0,013$). Außerdem korrelierte $V02max/kg$ negativ mit IR30 ($r=-0,371$, $p<0,001$), dem Nüchtern-Plasmazucker ($r=-0,279$, $p=0,004$) und dem Plasmazucker bei nach 120 Minuten im Rahmen des oGTT ($r=-0,303$, $p=0,002$). Der DI korrelierte schwach positiv mit Schritte/Tag, Strecke/Tag und Sport/Woche.

		<i>ISI</i>	<i>IR30</i>	<i>DI</i>	<i>PZ00G</i> <i>TT</i>	<i>PZ1200GTT</i>
Schritte/Tag	Korrelationskoeffizient	<i>,264</i>	-0,064	<i>,215</i>	-0,076	-0,015
	Sig. (2-seitig)	0,013	0,554	0,044	0,481	0,888
	N	88	88	88	88	88
Strecke/ Tag (m)	Korrelationskoeffizient	<i>,281</i>	-0,076	<i>,235</i>	-0,104	-0,024
	Sig. (2-seitig)	0,008	0,482	0,028	0,333	0,824
	N	88	88	88	88	88
Sport/Woche (h)	Korrelationskoeffizient	<i>,227</i>	-0,069	<i>,211</i>	-0,077	-0,013
	Sig. (2-seitig)	0,023	0,49	0,034	0,446	0,901
	N	101	101	101	101	101
VO2max/kg	Korrelationskoeffizient	<i>,547</i>	<i>-,371</i>	0,191	<i>-,279</i>	<i>-,303</i>
	Sig. (2-seitig)	0	0	0,055	0,004	0,002
	N	102	102	102	102	102

Tabelle 12: Korrelation der Fitness-Parameter mit den Parametern des Glukosestoffwechsels, signifikante Korrelationen in rot

5.4.2 Multivariate Analysen

Um die Beziehungsstrukturen genauer darzustellen, wurde der Einfluss von verschiedenen Fitness-Parametern, BMI, Alter und Fall-Kontroll-Status (=unabhängige Variablen) auf den ISI (=abhängige Variable) anhand einer linearen Regressionsanalyse untersucht. Da VO2max/kg stark mit dem BMI korrelierte, wurde hier VO2max als Absolutwert verwendet. Diese Analyse zeigte einen signifikanten Zusammenhang mit dem BMI ($r=-0,385$, $p<0,001$) und VO2max ($r=0,003$, $p=0,008$). Die anderen Fitness-Parameter wie Sport/Woche, Schritte/Tag und Strecke/Tag hatten keinen signifikanten Einfluss auf den ISI. Auch der Fall/Kontroll-Status korrelierte in diesem Modell nicht mit dem ISI.

--	--	--	--	--	--

	<i>Nicht standardisierte Koeffizienten</i>	<i>Standardisierte Koeffizienten</i>	<i>T</i>	<i>Sig.</i>
	Regressionsko effizient B	Standard-fehler	Beta	
(Konstante)	9,577	2,239	4,278	<0,001
BMI	-0,385	0,062	-0,540	-
			6,234	<0,001
Fall/Kontrol l-Status	0,957	0,658	0,126	1,453
VO2max	0,003	0,001	0,236	2,721
				0,149
				0,008

Tabelle 13: Lineare Regressionsanalyse, ISI = abhängige Variable; VO2max, BMI, Alter, Fall-Kontroll-Status = unabhängige Variablen

	<i>Nicht standardisierte Koeffizienten</i>	<i>Standardisierte Koeffizienten</i>	<i>T</i>	<i>Sig.</i>
	Regressionsko effizient B	Standard-fehler	Beta	
(Konstante)	11,912	2, 357	5,054	<0,001
BMI	-0,325	0,065	-0,472	-
			4,996	<0,001
Fall/Kontrol l-Status	0,900	0,645	0,130	1,395
Schritte/Tag	<0,001	<0,001	0,105	1,124
				0,264

Tabelle 14: ,Lineare Regressionsanalyse, ISI = abhängige Variable; Schritte pro Tag, BMI, Alter und Fall-Kontroll-Status = unabhängige Variable

	<i>Nicht standardisierte Koeffizienten</i>	<i>Standardisierte Koeffizienten</i>	<i>T</i>	<i>Sig.</i>
	Regressionsko effizient B	Standard-fehler	Beta	
(Konstante)	11,740	2, 403	,886	<0,001
BMI	-0,321	0,065	-0,466	-
			4,895	<0,001
Fall/Kontrol l-Status	0,880	0,645	0,127	1,363
Strecke/Tag in m	<0,001	<0,001	0,111	1,179
				0,242

Tabelle 15: Lineare Regressionsanalyse, ISI = abhängige Variable; Strecke pro Tag, BMI, Alter und Fall-Kontroll-Status = unababhängige Variablen

Abbildung 12 veranschaulicht den unabhängigen Einfluss von BMI und VO2peak auf die Insulinempfindlichkeit (ISI).

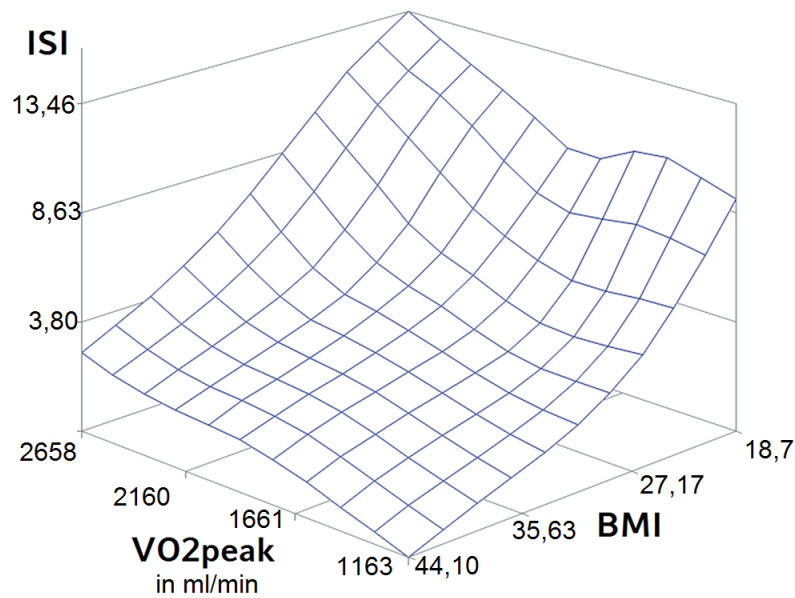


Abbildung 12: Oberflächenplot des Zusammenhangs von BMI, VO2peak und ISI; Zugrundegelegt wurden die Daten aller untersuchten Studienteilnehmer.

6. Diskussion

6.1. Hauptergebnisse

Diese Arbeit erbrachte die folgenden Hauptergebnisse: Wir konnten zeigen, dass die Spiroergometrie zur Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit im untersuchten Kollektiv, trotz großer individueller Unterschiede im Trainingszustand, sinnvoll eingesetzt werden kann. Alle untersuchten Ausbelastungskriterien ergaben gute Ergebnisse, als optimal erwies sich jedoch der RER, aufgrund seiner objektiven Messbarkeit und der geringen Streuung der Ergebnisse innerhalb der Studienkohorte. Die spiroergometrisch ermittelte körperliche Leistungsfähigkeit zeigte in explorativen Analysen auch einen deutlichen und BMI-unabhängigen Zusammenhang mit der Insulinempfindlichkeit der Studienteilnehmerinnen. Dieser Befund bestätigt die Validität und physiologische Relevanz der Messergebnisse.

Im Gegensatz zur Spiroergometrie erbrachte die Akzelerometermessung mit dem eingesetzten Gerät wenig valide Ergebnisse. Die körperliche Aktivität der Studienteilnehmerinnen wurde unrealistisch hoch eingeschätzt, obwohl zahlreiche Maßnahmen ergriffen wurden, um sinnvolle Aktivitätsprofile zu erhalten. Die Messwerte des Akzelerometers zeigten in explorativen Analysen auch keinen BMI-unabhängigen Zusammenhang mit der Insulinempfindlichkeit der Studienteilnehmerinnen, obwohl dieser pathophysiologisch zu erwarten gewesen wäre.

6.2. Methodische Auswertung der Messverfahren von körperlicher Leistungsfähigkeit

Ein Ziel dieser Arbeit war es, geeignete Methoden zur Messung körperlicher Leistungsfähigkeit und deren Auswertungskriterien in Bezug auf das vorliegende Probandinnenkollektiv von jungen Müttern nach Entbindung herauszuarbeiten. Hier muss die besondere Lebenssituation von Frauen mit Neugeborenen berücksichtigt werden. Die meisten Frauen treiben während einer Schwangerschaft kaum Sport, vor allem mit voranschreitender Schwangerschaftswoche, und nehmen während der Schwangerschaft zusätzlich an Gewicht zu. Auch nach Entbindung liegt der Fokus auf anderen Dingen als Sport. Der Lebensalltag und auch der Körper ändern sich. Körperliche Aktivität in den Alltag einer jungen Mutter nach Entbindung zu integrieren, ist nicht einfach. Das Kind muss versorgt und gestillt werden. Es bleibt kaum Zeit und Aufmerksamkeit für sportliche Aktivitäten. Es ist nachvollziehbar, dass die körperliche

Leistungsfähigkeit aufgrund dieser Lebenssituation eingeschränkt und nicht mit einem altersgleichen Normkollektiv zu vergleichen ist. Daher eignet sich nicht jede Art von Messverfahren für dieses Kollektiv und auch altersgleiche Zielwerte von Fitnessparametern auf dieses Kollektiv zu übertragen ergibt wenig Sinn. Um Messverfahren im Rahmen der Leistungsdiagnostik richtig auswerten zu können, ist es deshalb nötig, Auswertungskriterien speziell für junge Mütter nach Entbindung festzulegen.

6.2.1. Spiroergometrie

Die Durchführung und Auswertung von Spiroergometriemessungen sind komplex. Neben einem exakten Setting mit Kalibrierung auf Umgebungsbedingungen und der korrekten Durchführung der Messung ist auch die Auswertung der erhobenen Parameter anspruchsvoll. Es existieren für jede Altersgruppe und Geschlecht unterschiedliche Auswertungskriterien [35], jedoch nicht für junge Mütter nach Entbindung. Betrachtet man die Auswertungskriterien für einen interindividuellen Vergleich von Spiroergometrieparameter, ist unabhängig von Alter, Geschlecht etc. die Ausbelastung der Probanden die Grundvoraussetzung [35]. Als Ausbelastungskriterien für ein vergleichbares Normkollektiv von Nichtsportlern gelten ein Borg-Wert von ≥ 17 , ein maximaler Respiratorischer Quotient von $> 1,1$, ein maximales Laktat von $> 4-6$ mmol/l und eine maximale Herzfrequenz von $HF_{max} = 208 - (0,7 * \text{Alter})$ [35].

Dabei spiegelt der Borg-Wert das subjektive Erschöpfungsempfinden wieder, was vor allem bei Untrainierten und Freizeitsportlern der limitierende Faktor darstellt. Sportler trainieren auch im anaeroben Bereich trotz subjektiver Erschöpfung. Im Gegensatz zu Sportlern sind es Ungeübte jedoch nicht gewohnt, über diese subjektive Erschöpfung hinaus weiter zu trainieren. Sie unterbrechen das Training meistens bei subjektiver Entkräftung, sind aber sportphysiologisch noch nicht gänzlich ausbelastet. Dies trifft auch auf das untersuchte Probandinnenkollektiv junger Mütter im ersten Jahr nach der Schwangerschaft zu. Daher wurde bei dem vorliegenden Probandinnenkollektiv das subjektive Empfinden berücksichtigt. Von den Probandinnen, die an der Spiroergometrie teilnahmen, wurde von 115 der Borg-Wert notiert. Die Missings stammen vor allem von den ersten Messungen. Die Messtechnik musste zuerst etabliert werden, und zu Beginn der Studie wurde der Borg-Wert teilweise nicht notiert. Nach Re-Evaluation mit der Abteilung für Sportmedizin der Technischen Universität München erfolgte die konsequente Aufzeichnung der Werte. Da jedoch auch danach nicht alle

Probandinnen einen Borg-Wert von ≥ 17 erreichten, stellt sich die Frage, ob für das vorliegende Kollektiv die Grenze niedriger angesetzt werden sollte. Betrachtet man die Fälle mit einem Borg-Wert < 17 , konnten die Probandinnen teilweise keinen Grund nennen und eine Probandin beklagte Probleme mit der Maske. Da jedoch insgesamt 90,34 % der Probandinnen einen Borg-Wert von ≥ 17 erreichten, kann dieser Wert auch bezogen auf das vorliegende Kollektiv als Ausbelastungskriterium gelten, wenn auch als subjektiver.

Als zusätzlicher objektiver Parameter eignete sich in unseren Untersuchungen vor allem der auch in der Literatur häufig genannte RER-Wert [35]. Nur drei der Teilnehmerinnen haben einen RER von $\geq 1,1$ nicht erreicht. Zwei davon zählen wieder zu den ersten Messversuchen. Zu Beginn der Studie wurden die Probandinnen wahrscheinlich noch nicht gut angeleitet, bis zur maximalen Erschöpfung zu gehen. Interessanterweise gaben manche Probandinnen an, noch nicht völlig erschöpft zu sein, wiesen aber einen RER $\geq 1,1$ auf. Diese Probandinnen könnten zu einer Gruppe von Frauen gehören, die vor der Schwangerschaft sportlich aktiv waren und es gewohnt waren, auch im anaeroben Bereich zu trainieren.

Um zu prüfen, ob die Probandinnen in den anaeroben Bereich gekommen sind und somit im Bereich der Ausbelastung, betrachteten wir auch die Laktatwerte. Dabei sollte bei Nichtsportlern mindestens ein Laktatwert von 4 mmol/l erreicht werden [35]. Anhand dieser Grenze wären, bis auf eine Teilnehmerin, alle Probandinnen ausbelastet gewesen. Unsere Analysen zeigen jedoch, dass manche Probandinnen einen Laktatwert von ≥ 4 mmol/l hatten, aber keinen BORG-Wert von ≥ 17 oder einen RER von $\geq 1,1$. Sowohl nach subjektiven als auch nach anderen objektiven Ausbelastungskriterien schienen manche Probandinnen trotz eines maximalen Laktat von ≥ 4 mmol/l nicht ausbelastet zu sein. Zugleich gibt es Probandinnen mit einem hohen BORG-Wert aber nur geringem Laktatwert. Diese Probandinnen scheinen subjektiv erschöpft gewesen zu sein, trotz niedriger Laktatwert. Dies kann darauf zurückzuführen sein, dass Frauen kurz nach Schwangerschaft durch die spezielle Lebenssituation kaum sportlich trainiert sind. Bei Untrainierten steigt der Laktatwert nur langsam an und erreicht evtl. keinen hohen Wert. Daher eignet sich die maximal erreichte Laktatkonzentration nicht als Ausbelastungskriterium in dieser Kohorte.

Ein weiterer Anhaltspunkt für die körperliche Ausbelastung ist die maximal erreichte Herzfrequenz [35]. Diese liegt für ein vergleichbares Normkollektiv zwischen 189 und 175 Schläge/Minute. Würde man diese Werte als Ausbelastungskriterien heranziehen,

wäre nur ein Bruchteil der Probandinnen an ihre körperlichen Grenzen gekommen. Unter Berücksichtigung des speziellen Probandinnenkollektivs von Frauen nach einer Schwangerschaft, müsste die Grenz also niedriger gesetzt werden. Nimmt man z.B. bei 90 % der maximal errechneten Herzfrequenz eine Ausbelastung an, würde trotzdem ca. 1/3 der Teilnehmerinnen diesen Wert nicht erreichen, und das, obwohl die meisten sowohl subjektiv (anhand des Borg-Wertes) als auch objektiv (anhand des RER-Wertes) ausbelastet waren. Es ist anzunehmen, dass die maximale Herzfrequenz einer zu großen Streuung unterliegt und sich deshalb nicht als Ausbelastungskriterium.

Fazit

Für die Auswertungen dieser Arbeit wurden als Ausbelastungskriterien sowohl ein subjektiver als auch ein objektiver Parameter gewählt. Um die subjektive Erschöpfung zu berücksichtigen zählt ein BORG-Wert ≥ 17 als ausbelastet. Im weiteren Studienverlauf zeigte sich jedoch immer deutlicher, dass - wie oben erwähnt- es einigen Probandinnen schwerfiel, mit dem Borg-Wert umzugehen. Viele gaben einen Borg-Wert ≥ 17 an, obwohl Sie objektiv noch nicht ausbelastet waren. Daher entschied sich das Studienteam für spätere Auswertungen und Veröffentlichungen, auf den Borg-Wert als Ausbelastungskriterium zu verzichten [37].

6.2.2. Akzelerometrie

Um die Akzelerometer korrekt auszuwerten, sollten laut Literatur mehrere Kriterien – wie ausreichend lange Tragedauer, nicht unterschreiten eines gewissen Aktivitätslevels und Passivitätslevel – erfüllt werden [36]. Um auch hier das spezielle Kollektiv von jungen Müttern nach Entbindung zu berücksichtigen, wurden die einzelnen Auswertungskriterien genauer betrachtet.

Die Qualität von Akzelerometerdaten ist vor allem abhängig von der Compliance der Probandinnen. Daher wird in der Literatur unter anderem empfohlen die Akzelerometer persönlich zu übergeben und ein Trageprotokoll zu implementieren [36]. Beides wurde in der PPSDiab Studie umgesetzt. Den Probandinnen wurde am ersten Versuchstag das Akzelerometer persönlich ausgehändigt und die Bedienung des Gerätes erklärt. Hierdurch konnten Fragen der Probandinnen geklärt werden und wichtige Faktoren bzgl. der Auswertung dargelegt werden. Außerdem wurde den Probandinnen ein Tragetagebuch mitgegeben, dies fördert die Compliance zusätzlich. Den Probandinnen

war bewusst, dass die Tragedauer und die Plausibilität der Werte anhand der ausgelesenen Daten und auch anhand der Trageprotokolle überprüft werden konnte. Das Ausfüllen des Protokolls führte jedoch auch zu einer Mehrbelastung der Probandinnen und teilweise zum Abbruch der Akzelerometermessung..

Ein weiteres Qualitätskriterium für eine Akzelerometermessung ist die ausreichend lange Tragedauer. In der Literatur wird eine Tragedauer von mindestens 3-5 Tagen empfohlen [36]. Dabei ist zu berücksichtigen, dass vor allem zu Beginn einer Testreihe Probandinnen und Probanden sehr motiviert sind und dazu neigen, sich mehr als gewöhnlich zu bewegen. Daher wird empfohlen, die ersten drei Tragetage zu verwerfen (wobei der 1. Tragetag eine passive Tragezeit von 6 h haben sollte) [36, 38]. Gleichzeitig fällt die Motivation im Laufe der Testreihe ab, so dass am letzten Tragetag das Akzelerometer oft nicht mehr adäquat getragen wird. Davon ist auch bei dem untersuchten Kollektiv von jungen Müttern auszugehen. Daher wurden, wie in der Literatur empfohlen [36, 39], sowohl die ersten drei Tragetage als auch der letzte Tragetag für die Auswertung verworfen. Damit, nach Abzug der oben genannten Tage, genügend Daten in die Auswertung fließen konnten (mindestens drei Tage), sollte daher eine Gesamt-Tragedauer von 7 Tagen nicht unterschritten werden. Da im Mittel die Probandinnen das Akzelerometer 8,6 Tage ($\pm 4,6$) trugen, scheint diese Vorgabe umsetzbar. Um gewisse Schwankungen der Alltagsaktivitäten zu erfassen, wäre selbstverständlich ein noch längerer, obligatorischer Zeitraum (evtl. inklusive Urlaubstagen) empfehlenswert. Viele Frauen gaben jedoch schon bei 1 Woche Mindest-Tragedauer Schwierigkeiten an. Täglich daran zu denken, dass Akzelerometer kontinuierlich zu tragen und Notizen in das Tagebuch einzutragen, fiel einigen Frauen wirklich schwer.

Um auch verschiedene Tagesabläufe zu erfassen, wird empfohlen einen Wochenendtag mit auszuwerten [36, 39]. Dies wurde auch im vorliegenden Projekt versucht.

Trotz der genannten Maßnahmen, waren die Ergebnisse der Akzelerometermessungen in unserem Kollektiv unzuverlässig. Die mehrheitlich gemessenen PAL-Werte zwischen 1,5 und 1,7 erscheinen zwar realistisch. Das entspricht einer überwiegend sitzenden Tätigkeit mit wenig Freizeitaktivität bzw. zusätzlicher gehender /stehender Tätigkeit [40]. Vereinzelt erzielten Frauen aber auch einen PAL-Wert von über 2,0. Solche Werte erreichen Spitzensportler oder körperlich stark arbeitende Berufsgruppen wie Landwirte [40]. Damit sind diese Ergebnisse fraglich. Ebenso problematisch erscheint der Befund, dass ein großer Teil der Frauen die Grenze von 10.000 Schritten/Tag

erreichen oder übersteigen. Im Mittel legten die Probandinnen 11146,59 Schritte pro Tag ($\pm 3549,71$) zurück. Die Grenze von 10.000 Schritten pro Tag wird von vielen Fachgesellschaften als Empfehlung für die tägliche körperliche Aktivität genannt [41], wird aber nur selten erreicht.

Fazit

Der eingesetzte, gürtelgetragene Akzelerometer lieferte, trotz verschiedener Versuche einer Optimierung, nur teilweise plausible Daten.

6.3. Zusammenhang von körperlicher Leistungsfähigkeit, Aktivität und Glukosestoffwechsel

Wir konnten Zusammenhänge zwischen körperlicher Leistungsfähigkeit (VO₂peak), akzelerometer-gemessener körperlicher Aktivität und erfragter sportlicher Tätigkeit mit der Insulinempfindlichkeit nachweisen. Diese Befunde bestätigen die bekannten pathophysiologischen Zusammenhänge auch für das Kollektiv von Frauen im ersten Jahr nach Entbindung. Die univariaten Korrelationen waren allerdings alle relativ schwach. In multivariaten Modellen zusammen mit BMI und Fall-Kontroll-Status blieb dann nur noch die spiroergometrisch gemessene Leistungsfähigkeit (VO₂peak) signifikant bezüglich der Insulinsensitivität. Dieser Befund hebt diesen Parameter als besonders geeignet hervor.

Die vorliegenden Daten zeigen somit einen eindeutigen Zusammenhang von körperlicher Aktivität und Diabetesrisiko. Dass vermehrte sportliche Aktivität alleine das Risiko, später an DT2 zu erkranken, senkt, konnte bereits in anderen Studien belegt werden [23, 24]. Auch als Präventionsmaßnahme für Risikokollektive für DMT2 eignet sich vermehrte körperliche Aktivität [42]. In vielen Fällen kann durch vermehrte körperliche Aktivität auf eine medikamentöse Therapie sogar verzichtet werden [43]. Dabei ist wichtig, dass nicht nur Übergewichtige von körperlicher Aktivität als Präventionsmaßnahme profitieren, sondern auch schlanke Personen. Interessanterweise weisen übergewichtige aber fitte Personen sogar ein vergleichbares Mortalitätsrisiko wie normalgewichtige aber untrainierte Menschen auf [26]. In Kollektiven mit prädiabetischer Stoffwechsellaage konnte eine Verbesserung der Insulinsensitivität durch sportliche Aktivität belegt werden, und das unabhängig von etwaigen Gewichtsverlusten [44]. Das T2D Risiko konnte in dem entsprechenden

Risikokollektiv somit um 58% reduziert werden [45]. Auf molekularer Ebene liegt diesen Befunden ein vermehrter Einbau von GLUT4 und Fettsäuretransportern in die myozellulären Zellmembranen zugrunde [46], und dass sogar insulinunabhängig durch Muskelkontraktionen wie oben beschrieben. Durch die erhöhte GLUT4 Translokation kommt es zu einer vermehrten Glukoseaufnahme und letztendlich zu einer gesteigerten Insulinsensitivität, zu geringeren Blutzucker-Werten und besseren HbA1c-Werten [25]. Dieser Effekt hält bis zu drei Tagen an und wird auch anhand von niedrigeren Nüchternglukosewerten sichtbar [44, 45]. Der genaue Mechanismus, der insulinunabhängig und kontraktionsbedingt zu einem erhöhten Glukoseverbrauch führt, ist noch nicht ganz geklärt.

6.4. Stärken und Schwächen der Arbeit

Eine Stärke der vorliegenden Arbeit ist das konsekutiv rekrutierte Studienkollektiv, das eine große Bandbreite an metabolischen Phänotypen einschließt, ansonsten aber sehr homogen ist. Begleiterkrankungen und Medikamenteneinnahme kommen durch die Rekrutierungsstrategie kaum vor. Eine weitere Stärke ist die genaue Phänotypisierung der Studienteilnehmerinnen.

Eine mögliche Schwäche des Projekts ist ein nicht auszuschließender Selektions-Bias, da vorwiegend über eine Uniklinik in der Großstadt München rekrutiert wurde. Das verwendete Akzelerometer entspricht außerdem inzwischen nicht mehr dem Stand der Technik – obwohl es zu Studienbeginn 2011 durchaus noch modern war. Aktuelle Handgelenksakzelerometer liefern sicherlich inzwischen genauere Bewegungsdaten.

6.5. Ausblick und Interventionsmöglichkeiten

Die hier vorgelegten Ergebnisse zeigen, dass insbesondere mit der Spiroergometrie der Fitnesszustand von Frauen im ersten Jahr nach Entbindung gut erfasst werden kann. Darüber hinaus wird klar, dass dieser erwartungsgemäß niedrig ist. Dies bietet insbesondere für Frauen nach GDM eine gute und bisher ungenutzte Interventionsmöglichkeit. Durch ein zielgruppenangepasstes Trainingsprogramm könnte wahrscheinlich eine Senkung des späteren T2D-Risikos erreicht werden, analog zu anderen Interventionen im T2D-Bereich.

In der Literatur wird zur Senkung des Diabetesrisikos allgemein eine Kombination aus Kraft- und Ausdauertraining empfohlen [47].

Im Rahmen des Ausdauertrainings kommt es zu der oben erwähnten erhöhten Fettoxidation mittels Steigerung der mitochondrialen oxidativen Enzymkapazität und dem vermehrten Einbau von Fettsäuretransportproteinen [48]. Dadurch werden sowohl plasmatische als pathophysiologisch wichtige intramyozytäre Fettsäuren verbraucht. Die Folge der geringeren intramyozytären Fettdepots ist eine vermehrte intramuskuläre Glukoseaufnahme [48].

Der Effekt von Krafttraining auf den Glukosestoffwechsel lässt sich vor allem durch den vermehrten Einbau von Glukosetransportern in die Muskelzellmembran erklären [15], da auch insulinunabhängig durch kontraktile Muskelaktivität die Translokation von GLUT4-Transportern gesteigert wird [46]. Auch ist eine signifikante Abnahme des pathophysiologisch relevanten viszeralen Fettanteils nicht nur durch Ausdauertraining sondern auch durch Krafttraining belegt [49]. Zwar scheint der Effekt von Ausdauertraining auf den HbA1c-Wert im Vergleich zu Krafttraining (bei gleichen Trainingsumfang) etwas besser zu sein [50], doch wird eine Kombination aus beiden Trainingsformen als optimale Therapieform empfohlen. So werden die Einflüsse von Ausdauertraining auf zellulärer Ebene mit den Effekten von Krafttraining durch Zunahme der Muskelmasse im Sinne einer Verbesserung der Motorik kombiniert [47]. Daher wird laut aktueller Literatur für DM2 ein Ausdauertraining von 150 Minuten pro Woche bei mittlerer Intensität im Bereich von 40-60 % der maximalen Sauerstoffaufnahme oder bei hoher Intensität 90 Minuten pro Woche im Bereich von 60 % der maximalen Sauerstoffaufnahme empfohlen [51]. Übungen für das Krafttraining sollten (nach Anleitung) alle großen Muskelgruppen einschließen, gegen das eigene Körpergewicht z.B. mit Bändern, Gewichten oder mit Hilfe von Geräten erfolgen und im Bereich von mittlerer bis hoher Intensität (70-80 % des einmaligen Wiederholungsmaximums) liegen [47, 51]. Dabei ist zu beachten, dass die Effekte auf den Glukosestoffwechsel nur ca. 48 h anhalten, daher sollte das Training in ca. 3-5 Einheiten pro Woche aufgeteilt werden und zwischen den Einheiten sollte nicht mehr als 2 Tage liegen [47].

Wie die vorliegenden Daten zeigen, würden auch junge Frauen nach GDM von solchen Interventionsprogrammen profitieren. Leider sind die meisten Interventionsprogramme nicht auf das Profil von Frauen mit einem Neugeborenen abgestimmt und mit dem Alltag einer jungen Mutter schlecht zu kombinieren. Die vorgegebenen Zeiten von Sportstunden sind oft nicht einzuhalten. Daher wären individuelle, flexible und zeitlich unabhängige Programme, z.B. durch mobile Apps sinnvoll. Dass dieser Markt von

zahlreichen Nutzern bereits angenommen wird, zeigt die Vielzahl von vorhandenen Sport-Apps. Daher wurde von unserer Arbeitsgruppe auch bereits ein Folgeprojekt zur Prävention von T2D bei Frauen nach GDM mit Hilfe von computerbasierten Applikationen initiiert.

7. Anhang

7.1. Literaturverzeichnis

1. Bellamy, L., et al., *Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis*. Lancet, 2009. **373**(9677): p. 1773-9.
2. Kerner, W. and J. Bruckel, *Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus*. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2014. **122**(7): p. 384-6.
3. Lain, K.Y. and P.M. Catalano, *Metabolic changes in pregnancy*. Clin Obstet Gynecol, 2007. **50**(4): p. 938-48.
4. Baptiste-Roberts, K., et al., *Risk factors for type 2 diabetes among women with gestational diabetes: a systematic review*. Am J Med, 2009. **122**(3): p. 207-214 e4.
5. O'Sullivan, J.B., *Diabetes mellitus after GDM*. Diabetes, 1991. **40 Suppl 2**: p. 131-5.
6. Heidemann, C., et al., *[Prevalence and temporal trend of known diabetes mellitus: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2013. **56**(5-6): p. 668-77.
7. Whiting, D.R., et al., *IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030*. Diabetes Res Clin Pract, 2011. **94**(3): p. 311-21.
8. Ashcroft, F.M. and P. Rorsman, *Diabetes mellitus and the beta cell: the last ten years*. Cell, 2012. **148**(6): p. 1160-71.
9. Kleinwechter, H., et al., *Gestational diabetes mellitus (GDM) diagnosis, therapy and follow-up care: Practice Guideline of the German Diabetes Association(DDG) and the German Association for Gynaecology and Obstetrics (DGOG)*. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2014. **122**(7): p. 395-405.
10. Lechner, A., R. Lohr, and J. Seissler, *[Gestational diabetes]*. Internist (Berl), 2011. **52**(10): p. 1149-57.
11. Hunt, K.J. and K.L. Schuller, *The increasing prevalence of diabetes in pregnancy*. Obstet Gynecol Clin North Am, 2007. **34**(2): p. 173-99, vii.
12. DeFronzo, R.A. and M.A. Abdul-Ghani, *Preservation of beta-cell function: the key to diabetes prevention*. J Clin Endocrinol Metab, 2011. **96**(8): p. 2354-66.
13. DeFronzo, R.A. and D. Tripathy, *Skeletal muscle insulin resistance is the primary defect in type 2 diabetes*. Diabetes Care, 2009. **32 Suppl 2**: p. S157-63.
14. Kahn, S.E., M.E. Cooper, and S. Del Prato, *Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future*. Lancet, 2014. **383**(9922): p. 1068-83.
15. Konig, D. and A. Berg, *[Physical exercise as treatment of type 2 diabetes mellitus]*. Internist (Berl), 2012. **53**(6): p. 678-87.
16. Preis, S.R., et al., *Abdominal subcutaneous and visceral adipose tissue and insulin resistance in the Framingham heart study*. Obesity (Silver Spring), 2010. **18**(11): p. 2191-8.
17. Knowler, W.C., et al., *Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin*. N Engl J Med, 2002. **346**(6): p. 393-403.
18. Perseghin, G., et al., *Intramyoellular triglyceride content is a determinant of in vivo insulin resistance in humans: a ¹H-¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy assessment in offspring of type 2 diabetic parents*. Diabetes, 1999. **48**(8): p. 1600-6.

19. Eriksson, J., et al., *Prevention of Type II diabetes in subjects with impaired glucose tolerance: the Diabetes Prevention Study (DPS) in Finland. Study design and 1-year interim report on the feasibility of the lifestyle intervention programme.* Diabetologia, 1999. **42**(7): p. 793-801.
20. Watanabe, R.M., et al., *Transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) is associated with gestational diabetes mellitus and interacts with adiposity to alter insulin secretion in Mexican Americans.* Diabetes, 2007. **56**(5): p. 1481-5.
21. Uusitupa, M., et al., *The Finnish Diabetes Prevention Study.* Br J Nutr, 2000. **83 Suppl 1**: p. S137-42.
22. Fruchter, O., *Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle.* N Engl J Med, 2001. **345**(9): p. 696; author reply 696-7.
23. Orozco, L.J., et al., *Exercise or exercise and diet for preventing type 2 diabetes mellitus.* Cochrane Database Syst Rev, 2008(3): p. CD003054.
24. Laaksonen, M.A., et al., *The relative importance of modifiable potential risk factors of type 2 diabetes: a meta-analysis of two cohorts.* Eur J Epidemiol, 2010. **25**(2): p. 115-24.
25. Colberg, S.R., K. Castorino, and L. Jovanovic, *Prescribing physical activity to prevent and manage gestational diabetes.* World J Diabetes, 2013. **4**(6): p. 256-62.
26. Barry, V.W., et al., *Fitness vs. fatness on all-cause mortality: a meta-analysis.* Prog Cardiovasc Dis, 2014. **56**(4): p. 382-90.
27. Lollgen, H. and D. Leyk, *[Prevention by physical activity. The relevance of physical fitness].* Internist (Berl), 2012. **53**(6): p. 663-70.
28. Sato, K.K., et al., *Walking to work is an independent predictor of incidence of type 2 diabetes in Japanese men: the Kansai Healthcare Study.* Diabetes Care, 2007. **30**(9): p. 2296-8.
29. Ravussin, E. and S.R. Smith, *Increased fat intake, impaired fat oxidation, and failure of fat cell proliferation result in ectopic fat storage, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus.* Ann N Y Acad Sci, 2002. **967**: p. 363-78.
30. Müller, C.W., C.; Rosenbaum D., *Current objective measurements to quantify physical activity compared to objective survey methods.* German journal of sports medicine, 2010.
31. Matsuda, M. and R.A. DeFronzo, *Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp.* Diabetes Care, 1999. **22**(9): p. 1462-70.
32. Matthews, D.R., et al., *Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man.* Diabetologia, 1985. **28**(7): p. 412-9.
33. Kosaka, K., et al., *Insulin secretory responses in patients with glucose intolerance due to extra-pancreatic causes. Comparison with idiopathic diabetes mellitus.* Endocrinol Jpn, 1981. **28**(4): p. 487-98.
34. Bergman, R.N., L.S. Phillips, and C. Cobelli, *Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man: measurement of insulin sensitivity and beta-cell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose.* J Clin Invest, 1981. **68**(6): p. 1456-67.
35. Fletcher, G.F., et al., *Exercise standards. A statement for health professionals from the American Heart Association.* Circulation, 1990. **82**(6): p. 2286-322.
36. Trost, S.G., K.L. McIver, and R.R. Pate, *Conducting accelerometer-based activity assessments in field-based research.* Med Sci Sports Exerc, 2005. **37**(11 Suppl): p. S531-43.

37. Gar, C., et al., *Physical fitness and plasma leptin in women with recent gestational diabetes*. PLoS One, 2017. **12**(6): p. e0179128.
38. Ward, D.S., et al., *Accelerometer use in physical activity: best practices and research recommendations*. Med Sci Sports Exerc, 2005. **37**(11 Suppl): p. S582-8.
39. Choi, L., et al., *Assessment of wear/nonwear time classification algorithms for triaxial accelerometer*. Med Sci Sports Exerc, 2012. **44**(10): p. 2009-16.
40. Corder, K., S. Brage, and U. Ekelund, *Accelerometers and pedometers: methodology and clinical application*. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2007. **10**(5): p. 597-603.
41. Tudor-Locke, C., et al., *Revisiting "how many steps are enough?"*. Med Sci Sports Exerc, 2008. **40**(7 Suppl): p. S537-43.
42. Lie, M.L., et al., *Preventing type 2 diabetes after gestational diabetes: women's experiences and implications for diabetes prevention interventions*. Diabet Med, 2013. **30**(8): p. 986-93.
43. Gillies, C.L., et al., *Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis*. BMJ, 2007. **334**(7588): p. 299.
44. Mann, S., et al., *Changes in insulin sensitivity in response to different modalities of exercise: a review of the evidence*. Diabetes Metab Res Rev, 2014. **30**(4): p. 257-68.
45. Colberg, S.R., et al., *Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement executive summary*. Diabetes Care, 2010. **33**(12): p. 2692-6.
46. Jessen, N. and L.J. Goodyear, *Contraction signaling to glucose transport in skeletal muscle*. J Appl Physiol (1985), 2005. **99**(1): p. 330-7.
47. Esefeld k, Z.P., Stumvoll M, Halle M, *Diabetes, sport and exercise*. 2016: Diabelologie. p. 177-181.
48. Bruce, C.R. and J.A. Hawley, *Improvements in insulin resistance with aerobic exercise training: a lipocentric approach*. Med Sci Sports Exerc, 2004. **36**(7): p. 1196-201.
49. Irvine, C. and N.F. Taylor, *Progressive resistance exercise improves glycaemic control in people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review*. Aust J Physiother, 2009. **55**(4): p. 237-46.
50. Umpierre, D., et al., *Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis*. JAMA, 2011. **305**(17): p. 1790-9.
51. in *Global Recommendations on Physical Activity for Health*. 2010: Geneva.

7.2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Einflüsse auf den Glukosestoffwechsel.....	11
Abbildung 2: Auswirkung von intramuskulärer Fettakkumulation auf den Glukosestoffwechsel [15].....	13
Abbildung 3: Studienablauf der PPS-Diab Studie	21
Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung der Borg-Werte im Histogramm	37
Abbildung 5: Korrelation des Borg-Wertes mit anderen Ausbelastungskriterien	38
Abbildung 6: Häufigkeit der maximal erreichten RER-Werte.....	39
Abbildung 7: Verteilung der maximalen Laktatwerte	40
Abbildung 8: Zusammenhang zwischen maximalen Laktatwerten und RER-Werten	40
Abbildung 9: Zusammenhang zwischen max. Herzfrequenz und RER-Werten	41
Abbildung 10: Verteilung der PAL-Werte	43
Abbildung 11: Verteilung der zurückgelegten Schritte pro Tag	43
Abbildung 12: Oberflächenplot des Zusammenhangs von BMI, VO ₂ peak und ISI; Zugrundegelegt wurden die Daten aller untersuchten Studienteilnehmer.	47

7.3. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Blutabnahmen im Rahmen des oGTT's bei 30min, 60min, 90min, 120min.....	24
Tabelle 2: Blutabnahmen vor und nach der Spiroergometrie	26
Tabelle 3: Borg-Skala	30
Tabelle 4: Nüchtern-Blutabnahme vor dem oGTT	31
Tabelle 5: PAL-Werte und dessen Bedeutung.....	33
Tabelle 6: Baselinecharakteristika der Studienkohorte	36
Tabelle 7: Werteverteilung der Borg-Skala (Zu Studienbeginn wurde die Borg-Skala noch nicht abgefragt. Hierdurch erklären sich die 12 fehlenden Werte.)	37
Tabelle 8: Verteilung der maximalen RER-Werte	38
Tabelle 9: Deskription maximales Laktat.....	39
Tabelle 10: Häufigkeitsverteilung der Probandinnen, die 90% der maximalen Herzfrequenz erreicht haben bzw. nicht erreicht haben	41
Tabelle 11: Deskription Akzelerometer.....	43
Tabelle 12: Korrelation der Fitness-Parameter mit den Parametern des Glukosestoffwechsels, signifikante Korrelationen in rot	45
Tabelle 13: Lineare Regressionsanalyse, ISI = abhängige Variable; VO2max, BMI, Alter, Fall-Kontroll-Status = unabhängige Variablen	46
Tabelle 14: ,Lineare Regressionsanalyse, ISI = abhängige Variable; Schritte pro Tag, BMI, Alter und Fall-Kontroll-Status = unabhängige Variable.....	46
Tabelle 15: Lineare Regressionsanalyse, ISI = abhängige Variable; Strecke pro Tag, BMI, Alter und Fall-Kontroll-Status = unababhängige Variablen	46

7.4. Produkttabellen

Körperliche Untersuchung

Produkt/Bezeichnung	Hersteller	Funktion/Verwendung
M5 professional Blutdruckmessgerät, Manschette Blutdruckmessgerät (Armumfang < 32cm: normal cuff, Armumfang = 32-42 cm: large cuff)	OMRON	RR-Messung
Maßband	unbekannt	Messung Hüfte/Taille
BIA-Waage, Body Composition Analyzer BC-418MA, TANITA	Tanita Corporation, Tokyo, Japan	BIA Waage

Spiroergometrie

Produkt/Bezeichnung	Hersteller	Funktion/Verwendung
Elacur® M hot creme	RIEMSER	durchblutungsfördernden Creme
System MasterScreen CPX	Care Fusion	Spiroergometrie
Safety-Lanzette Normal, 21G	Sarstedt	Blutabnahme Ohr
	Hirschmann®	20µl Einmalkapillarpipetten
Atemmaske	CareFusion	
Blue Sensor R	Ambu	EKG Elektroden
Triple V Volumensensor Einsatz	Carefusion	O2/CO2 Messung
Spezial Elektrode, Blue Sensor R-00-S	Ambu GmbH	
Sample-Schlauch Oxycon Mobile	Carefusion	Weißer Schlauch
Nasenklemme Kunststoff	Carefusion	
Nasenklemmenpolster	Carefusion	
FreeFlow	Carefusion	Weißes Mundstück

Produkt/Bezeichnung	Hersteller	Größe	Funktion/Verwendung
0,9% NaCl, isotonische Kochsalzlösung	B. Braun	50 ml, 500 ml oder 250 ml	Infusion
0,9% NaCl, isotonische Kochsalzlösung	Baxter	250 ml Beutel	Infusion
Accu-Chek® Dextrose O.G.-T.	Roche Pharma AG		OGTT Saft, 75g Glucose
Glucosteril G20	Fresenius Kabipac		20%Glucose, Clamp
Glucosteril G40			
Vasofix® Safety	B. Braun	20G	Viggo, venöser Zugang
Discofix® C, 3-Wege-Hahn	B. Braun	35C	Dreiwegehahn
Intrafix Primeline Classic	B. Braun	150cm, 20ml	Infusionsschlauch
Obturator	Smiths medical	20G	Mandrin
Safety-Multifly- Set	Sarstedt	21G	Butterfly
Combi-Stopper	B. Braun		Deckel Dreiwegehahn
Membrane Adapter	Sarstedt		Membran- Adapter
Multi-Adapter	Sarstedt		Membran Adapter
Vacutainer Multiple Sample Luer Adapter	BD		Vacutainer Adapter
Vacutainer Holder	BD		
Discardit 2	BD	2ml,10ml	Spritzen
Stool Collection Tubes with Stool DNA Stabilizer	Stratec Molecular		
epTIPS Standard blau 50-1000µl	Eppendorf	50-1000µl	Blaue Spitzen
Cyclo Schwangerschaftstest	UEBE	25ml/ 1Stk.	
Perfusion 50ml Syringe	BD	50ml	Perfusorspritze
Entnahmesystem Hämolysier-Systemlösung	HITADO		Systemspülung Super GL,
Glucose Laktat Kalibrationslösung vorverdünnt 1+50	HITADO		Gluc.- und Laktat-Kalibrierlösung
Hämolysier-Systemlösung	HITADO		1000µl, Glucose/Laktatmessung
Reaktionsgefäße mit Kontrolllösung f. Glucose+ Laktat	HITADO	1,5 ml	Kontrolle Hoch/Niedrig
Sensor für Glucose und Laktat	HITADO		Glucose/Laktatmessung 1000 Proben

--	--	--	--

Open-end break Kapillare	HIRSCHMANN Laborgeräte	20µl	Einmal Kapillaren
End-to-End Kapillare	HIRSCHMANN Laborgeräte	10µl	Einmal Kapillaren

Monovetten/Vacutainer

Röhrchen:	Größe in ml	Hersteller:
S-Monovette® xx ml, Serum mit Gerinnungsaktivator	9 - 4,9 - 5,5 - 2,6	Sarstedt
S-Monovette® xx ml, Lithium-Heparin	2,7 - 5,5	Sarstedt
S-Monovette® xx ml, K3 EDTA	9 - 7,5 - 2,7	Sarstedt
S-Monovette® 2,7ml, Fluorid EDTA/Glukose	2,7	Sarstedt
Urin-Monovette®, Luer, 10 ml	10	Sarstedt
BD™ P800	8,5	BD
PaxGene Blood RNA System	2,5	BD

Laborbestimmungen/Messungen

Produkt/Bezeichnung	Hersteller	Funktion/Verwendung
CLIA	DiaSorin LIAISON systems, Saluggia, Italy	Messung Serum insulin (Messgenauigkeit von 0,2-500 µIU/ml)
Glucose HK Gen.3	glucose oxidase method, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany	Messung Glucose
VARIANT™ II TURBO	HbA1c Kit - 2.0, Bio-Rad Laboratories, Hercules, USA	Messung HbA1c
wide-range CRP	Siemens AG, Erlangen, Germany	Messung CRP
	enzymatic caloric test, Roche Diagnostics	Messung gamma-GT
enzymatic caloric test	Roche Diagnostics	Messung triglycerides
enzymatic caloric test,	Roche Diagnostics	Messung cholesterol
enzymatic caloric test	Roche Diagnostics	Messung HDL-cholesterol
was calculated by the Friedewald equation		Messung LDL-cholesterol
Glucagon ELISA	Mercodia	Glucagonmessungen Christina/Inger http://www.mercodia.se/index.php?page=

productview2&prodId=60

Centrifuge 5702R	Eppendorf	Zentrifuge
Hitado Super GL	Dr. Müller Gerätebau	Messung Laktat u. Glucose
Radioimmunassay (RIA) Glucagon	Millipore, Cat.# GL-32K	Messung Glucagon
PSP SPIN Stool DNA Plus Kit	Stratec Molecular	
Nefa HR R1 Set	Wako	
Nefa HR R2 Set	Wako	
Nefa Standard	Wako	

Tubes/Eppis

Produkt/Bezeichnung	Hersteller	Größe	Funktion/Verwendung
Tubes pp, 75x13mm	Sarstedt	5ml	Insulin Tube
Reaktionsgefäß PP mit Standring, steril, graduert, 1,5ml	BRAND	1,5ml	PPS-Aliuots
Corning ® Centri Star	Corning Incorporated	15ml	Flacon-Tubes (oranger o. grüner Deckel)
Safe-Lock Tubes	Eppendorf	1,5ml	Tubes f. Gluc/GLP

Software

Produkt	Genaue Bezeichnung	Hersteller
SAS statistical software package, version 9.2	statistical calculations	SAS Institute Inc., Cary, NC, USA http://www.R-project.org
Aiper Motion 440	Schrittzähler	Aipermon GmbH
	MR-> Magnetic resonance	Ingenia or Achieva, Philips Healthcare, Best, The Netherlands
GMON Pro Software	export the obtained data for further analyses	Medizin & Service GmbH, Chemnitz, Germany
SPSS 22.0, Microsoft Excel 2010 and Graph Pad Prism 6	Analyses were carried	
SPSS version 22.0	statistical analyses	SPSS Inc., Chicago, IL, USA
EMIL	Dokumentationssystem	Intelligent Technology Computing, Marburg

--

LAMP-IS	lokales Intranetsystem der Klinik	
PIA-Fetal Database	Geburtendokumentationsprogramm	GE Healthcare, München

7.5.Danksagung

Allen voran möchte ich meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Andreas Lechner, meiner Betreuerin Frau Dr. Uta Ferrari und dem gesamten Team für die herausragende Betreuung danken. Ohne ihre Hilfe wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Auch bedanke ich mich sehr bei den jungen Müttern für ihre Geduld und Teilnahme an den Messungen.

Außerdem möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mich bei meinem gesamten Werdegang unterstützt haben.

Ein besonderer Dank geht an meinen lieben Ehemann, der immer an meiner Seite war.



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Promotionsbüro
Medizinische Fakultät



Eidesstattliche Versicherung

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Carolyn Schendell-Isaakson

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand